A Monsieur le Professeur Gilbert
En témoignage de mon profond respect
et de ma grande admiration
A Lemierre

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr ANDRÉ LEMIERRE

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr ANDRÉ LEMIERRE

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN
—
1926

TITRES UNIVERSITAIRES ET HOSPITALIERS

Interne des Hôpitaux, 1900.
Médecin des Hôpitaux, 1912.
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine, 1913.
Médecin de l'Hôpital Andral (1920) et de l'Hôpital Bichat (1924).
Lauréat de la Faculté de Médecine (Prix Lacaze, 1910).

ENSEIGNEMENT

Conférences de Thérapeutique à la Faculté de Médecine, 1913-1914.

Conférences de Pathologie Médicale à la Faculté de Médecine, 1919-1920 et 1923.

Enseignement clinique à l'Hôpital Cochin, Service de M. le Prof. Widal, 1906-1914.

Direction des Études au Centre d'Instruction Médico-Chirurgicale de la VIIe Armée (Hôpital d'Évacuation de Morvillars, Haut-Rhin). Enseignement de la Clinique Médicale et de la Pathologie Médicale. Novembre 1917-Février 1918.

Cours de Perfectionnement sur les procédés de Laboratoire appliqués à la Médecine. Clinique Médicale de l'Hôpital Cochin, 1919-1923.

Enseignement Clinique : Hôpital Andral, 1920-1923; Hôpital Bichat, 1924-1925.

TITRES ET FONCTIONS MILITAIRES
PENDANT LA GUERRE

Médecin Aide-Major de 1re Classe à l'Ambulance 4/53, 1914.

Médecin de l'État-Major de la Ve Armée, 1er Groupe, 1914-1915.

Chef du Laboratoire de Bactériologie du Centre Hospitalier d'Épernay (Ve Armée), 1916-1917.

Médecin Consultant de la VIIe Armée, 1917-1918.

BACTÉRIOLOGIE

MALADIES INFECTIEUSES

L'ENSEMENCEMENT DU SANG PENDANT LA VIE
PROCÉDÉ D'INVESTIGATION CLINIQUE

1. **L'ensemencement du sang pendant la vie, procédé d'investigation clinique.** — *Thèse de doctorat*, Paris, 1904.

2. **Un procédé simple d'ensemencement du sang.** — *C. R. de la Soc. de biologie*, 1903, p. 1296.

3. **Ueber das Verhalten der im Blute der Typhuskranken nachweisbaren Typhusbazillen gegenüber der bakteriziden Wirkung des Blutes.** — *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1906, nº 32, p. 1573.

4. **Recherches sur la fièvre typhoïde.** — En collaboration avec M. Abrami. Mémoire couronné par la Faculté de Médecine. Prix Lacaze, 1910.

5. **Présence d'un bacille paratyphique B dans le sang d'un pneumonique sans fièvre paratyphoïde.** En coll. avec M. Jean Lévesque. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, 1922, p. 1045.

6. **Recherches du pneumocoque dans le sang des pneumoniques.** En collaboration avec le Prof. Widal et M. F. Gadaud. — *Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. des Hôpitaux*, 1903, p. 415.

7. **Pneumonie bénigne chez un diabétique. Pneumococcémie. Orchite métapneumonique. Remarques sur l'hémoculture dans la pneumonie.** En coll. avec M. L. Cotoni. — *Bulletin de la Soc. Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 1913, p. 440.

8. **Endocardite ulcéreuse polymicrobienne.** En coll. avec le Prof. Widal. — *Bull. et Mém. de la Soc. de méd. des Hôpitaux*, 1903.

9. **Septicémie staphylococcique post abortum.** En coll. avec M. René Bénard. — *La Clinique*, 27 septembre 1910.

Il est tout à fait exceptionnel d'observer chez l'homme, comme cela se voit chez les animaux de laboratoire, des septicémies si intenses que l'examen direct du sang au microscope permette d'y constater la présence de microbes, ou qu'on puisse tout au moins obtenir d'abondantes colonies par l'ensemencement d'une seule goutte de sang.

Le nombre des germes présents dans la circulation au cours de certaines maladies humaines étant en général très réduit, l'ensemencement du sang pendant la vie ne devint un procédé d'investigation clinique utilisable que le jour où Straus montra qu'il est facile d'aspirer dans une seringue par ponction d'une veine du pli du coude plusieurs centimètres cubes de sang et de les porter sur les milieux de culture. Grâce à ce procédé, Schottmüller, Castellani, Unger et Auerbach, Busquet, Courmont décelèrent facilement le bacille d'Éberth dans le sang des typhiques.

C'est à l'étude de l'hémoculture et des résultats qu'elle est susceptible de donner au cours des infections humaines les plus diverses que nous nous sommes consacré dès nos années d'internat.

Ces premières recherches ont fait, en 1904, l'objet de notre thèse inaugurale ; mais nous n'avons jamais, depuis cette époque, cessé de nous préoccuper de cette question. Ce sont elles qui nous ont d'ailleurs inspiré ultérieurement les études que nous avons consacrées à l'infection descendante des voies urinaires, à l'infection descendante des voies biliaires, à la pathogénie des ictères infectieux.

La technique que nous avons d'emblée employée et que nous employons encore le plus communément à l'heure actuelle pour nos hémocultures est celle de Castellani. Elle consiste à ensemencer le sang prélevé par ponction d'une veine du pli du coude et aspiré dans une seringue stérilisée à l'autoclave, dans 300 à 500 cc. de bouillon.

La préparation du bouillon ordinaire étant assez longue et coûteuse, nous avons conseillé de remplacer ce milieu, pour les recherches cliniques courantes, par de l'eau peptonée, préparée en quelques instants en faisant dissoudre dans un litre d'eau 20 grammes de peptone et 5 grammes de chlorure de sodium.

Nous avons vu que presque tous les microbes qui peuvent se trouver dans le sang, bacilles typhique et paratyphiques, colibacille, pneumo-

coque, streptocoque, staphylocoque, pneumobacille de Friedländer, méningocoques etc. se sont occasionnellement développés dans ce milieu de culture.

A l'heure actuelle nous faisons usage habituellement de deux séries de ballons : les uns contenant de l'eau peptonée simple, réservés aux fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, aux colibacilloses, les autres contenant du bouillon glucosé, que nous préférons quand nous soupçonnons l'existence d'endocardites lentes, de septicémies streptococciques, méningococciques ou gonococciques.

Pour la recherche dans le sang des microbes anaérobies nous avons tout d'abord ensemencé le sang dans des tubes de gélose glucosée profonde de Veillon; dans la suite nous avons procédé et nous procédons encore d'une façon différente.

Nous mélangeons une partie de sang préalablement défibriné par agitation rapide dans un ballon contenant des perles de verre, avec de la gélose glucosée fondue et ramenée à 40°, dans la proportion d'une partie de sang pour trois parties de gélose. Ce mélange de sang et de gélose est immédiatement versé dans le fond d'une boîte de Pétri, puis recouvert avec le couvercle renversé d'une autre boîte de Pétri d'un diamètre un peu inférieur à la première. Ainsi se trouve comprise, entre deux lames de verre, une couche de gélose au sang où les anaérobies se développent parfaitement. C'est par ce procédé que nous avons pu isoler, avec M. le Prof. Widal et MM. Abrami et Léon-Kindberg, un bacillus perfringens chez une femme atteinte d'infection suraiguë à point de départ utérin évoluant sous l'aspect d'un ictère hémolytique.

Certains auteurs ont estimé que si les hémocultures pratiquées en ensemençant le sang dans de grandes quantités de milieu de culture sont si fréquemment couronnées de succès, notamment dans la fièvre typhoïde, c'est parce que le sang se trouve largement dilué et que ses propriétés bactéricides sont incapables d'empêcher de cette façon le développement des bactéries.

Nous avons montré que cette opinion est tout au moins exagérée. Déjà Schottmüller obtenait des résultats aussi constants en ne diluant une partie de sang que dans trois parties de gélose et Baur n'avait pas été moins heureux en portant à l'étuve du sang additionné seulement d'un volume égal de solution glucosée. Nous avons montré que les microbes présents dans la circulation des sujets infectés sont capables de se multi-

plier dans le sang de ces sujets non additionné de milieu de culture.

Voici comment nous avons réalisé ce procédé de culture *autogène* : 20 cc. de sang étaient prélevés par ponction veineuse. Sur ces 20 cc., 10 étaient immédiatement ensemencés dans un ballon d'eau peptonée; les 10 autres cc. étaient versés dans un tube de verre fort contenant des perles de verre, puis défibrinés par agitation pendant quelques minutes et enfin mis directement à l'étuve à 37°.

Nous avons pratiqué cette recherche chez 23 typhiques dont le sang ensemencé en eau peptonée nous a donné une culture de bacilles d'Éberth. Chez 22 d'entre eux la culture autogène du sang s'est également montrée positive. Mais d'autre part, chez un pneumonique, la culture autogène nous a donné un pneumocoque tandis que l'hémoculture en ballon d'eau peptonée est demeurée stérile. Il se peut donc que l'échec enregistré chez un typhique ait été dû à l'absence de tout microbe dans les 10 cc. de sang défibriné.

Si les propriétés bactéricides du sang du malade infecté paraissent donc ne pas s'opposer à la multiplication des germes, il faut pourtant reconnaître qu'assez souvent elles sont suffisantes pour retarder cette multiplication. Dans presque tous les cas l'apparition des cultures a été nettement plus tardive dans le sang défibriné pur que dans les ballons d'eau peptonée. Dans un cas, par exemple, le ballon d'eau peptonée a donné une culture au bout de 24 heures, tandis que la culture autogène ne s'est montrée positive qu'au bout de 5 jours; chez un autre malade la culture en eau peptonée s'est développée en 3 jours, tandis qu'il n'en a été ainsi dans le sang défibriné pur qu'au bout de 9 jours.

Il résulte de ces expériences qu'il y a intérêt à diluer le sang dans une grande quantité de milieu liquide pour obtenir des hémocultures une réponse aussi précoce que possible.

Les recherches que nous avons pratiquées chez les typhiques, car c'est chez cette catégorie de malades que l'on a le plus fréquemment l'occasion de pratiquer des hémocultures et d'en tirer des renseignements, nous ont montré qu'il y a un intérêt capital, si l'on veut augmenter les chances de réussite, à ensemencer une quantité de sang aussi considérable que possible.

La quantité de 5 cc. de sang que l'on conseillait tout d'abord de prélever nous a paru insuffisante et nous avons augmenté notre proportion de succès en ensemençant 10 à 20 cc. de sang. La statistique

suivante portant sur 247 cas de fièvre typhoïde que nous avons observés soit seul, soit avec M. Abrami, le montre très nettement. Dans 74 cas de fièvre typhoïde nous n'avons ensemencé que 5 cc. de sang avec 67,5 0/0 de résultats positifs. Dans 173 cas nous avons prélevé 10 à 20 cc. de sang avec réussite dans 88 0/0 des cas.

FIEVRE TYPHOIDE

La fièvre typhoïde est, de toutes les infections humaines, celles où l'hémoculture a donné les résultats les plus réguliers. Des 88 cas de cette affection étudiés dans notre thèse, nous pouvions tirer la conclusion suivante : « Il faut admettre aujourd'hui que la présence du bacille d'Éberth dans le sang est un symptôme normal et constant de la fièvre typhoïde. » Des recherches ultérieures poursuivies avec M. Abrami ont porté en 1910 cette statistique à 247 cas.

Voici le relevé du résultat de nos hémocultures :

Cas ensemencés avec 5 cc. de sang.

Pendant le 1er septénaire de la maladie 19. Positifs 18, soit 94,8 p. 100.
Pendant le 2e septénaire de la maladie 29. Positifs 20, soit 69 p. 100.
Pendant le 3e septénaire de la maladie 14. Positifs 6, soit 42,8 p. 100.
Pendant le 4e septénaire de la maladie 5. Positifs 3.
Pendant le 5e septénaire de la maladie 2. Positif 1.
Rechutes 5. Positifs 2.

Cas ensemencés avec 10 à 20 cc. de sang.

Pendant le 1er septénaire de la maladie 40. Positifs 40, soit 100 p. 100.
Pendant le 2e septénaire de la maladie 87. Positifs 75, soit 86 p. 100.
Pendant le 3e septénaire de la maladie 37. Positifs 26, soit 70 p. 100.
Pendant le 4e septénaire de la maladie 5. Positifs 3, soit 60 p. 100.
Pendant le 5e septénaire de la maladie 3. Positifs 2.
Rechute 1. Positif 1.

Il nous faut ajouter à cette liste 54 cas, ensemencés à une période indéterminée, mais selon toute vraisemblance dans le cours des 2 pre-

miers septénaires. Tous ont été positifs. Ce qui frappe avant tout dans cette statistique, c'est la constance du résultat pendant le premier septénaire de la maladie.

Les multiples hémocultures que les médecins ont faites pendant la récente guerre et que nous-même avons eu l'occasion de pratiquer comme chef de laboratoire de bactériologie d'un important hôpital de contagieux de l'armée ont sanctionné la haute valeur que posséde l'hémoculture, comme procédé de diagnostic précoce de la fiévre typhoïde. Nous avons utilisé à ce moment le procédé de Conradi et Kayser d'enrichissement du sang en bile, qui nous a donné les mêmes résultats que les hémocultures en ballons d'eau peptonée.

Nous avons pratiqué des hémocultures dans les formes les plus diverses de la dothiénentérie. Nous avons pu nous convaincre que, même dans les typhoïdettes les plus légéres, une période de bacillémie plus ou moins durable ne fait jamais défaut. Dans certains cas la découverte d'un bacille d'Éberth dans le sang a été pour nous une surprise, la bénignité de l'infection ayant été telle que rien ne permettait de penser à une fiévre typhoïde

Sans pouvoir apporter sur ce point des chiffres précis, nous avons pu constater qu'il ne semble pas y avoir un rapport étroit entre le nombre de bacilles présents dans le sang circulant et la gravité de la fièvre typhoïde.

Nous avons pu nous convaincre que souvent, même dans les cas graves, le nombre de bacilles présents dans le sang était peu considérable. Nous avons en effet, dans un certain nombre de cas, fractionné le sang prélevé, que nous avions ensemencé dans une série de petits ballons de 100 cc. au lieu de le verser directement dans un grand ballon de 300 cc. Il nous est arrivé de voir assez souvent tous les petits ballons ensemencés avec le sang de typhiques atteints de formes légéres donner des cultures. Au contraire, chez un de nos sujets atteint de fiévre typhoïde à forme très sévére, deux seulement sur onze petits ballons ensemencés avec 10 cc. de sang nous ont donné du bacille d'Éberth.

Le nombre des bacilles présents dans le sang peut varier d'un jour à l'autre. Ainsi chez un sujet atteint de fièvre typhoïde grave un premier ensemencement de 20 cc. de sang resta sans résultat; deux jours aprés, nouvel ensemencement, positif cette fois; et le fractionnement du sang montra que les microbes existaient en grand nombre dans la circulation.

Il ne nous a pas paru pourtant que dans la fièvre typhoïde l'invasion du sang se fasse par poussées dans l'intervalle desquelles le microbe disparaît complètement. Au contraire, la constance presque absolue des résultats positifs montre que la bactériémie doit être continuelle. Elle est simplement plus ou moins intense suivant les sujets et suivant les moments. Mais elle existe toujours. La fièvre typhoïde peut être considérée comme la plus septicémique des infections.

Le bacille d'Éberth fait son apparition dans le sang d'une façon très précoce. Une de nos observations concerne un malade dont la fièvre typhoïde a débuté à l'hôpital; nous sommes donc absolument sûr de la date de la maladie. L'ensemencement du sang pratiqué au deuxième jour s'est montré positif. Dans un autre cas le sujet était au troisième jour, dans deux autres au quatrième. Il est donc acquis que dès les premiers jours, sans doute même dès les premières heures de la fièvre typhoïde, le bacille d'Éberth existe dans la circulation.

Nos recherches nous ont montré que le bacille demeure dans le sang aussi longtemps que la température demeure continue. Quand celle-ci commence à fléchir et à osciller, la présence du bacille dans le sang est moins constante. C'est à ce moment qu'il commence à disparaître, d'une façon plus ou moins précoce suivant les sujets. Les seuls malades chez lesquels nous avons vu une hémoculture de plus de 10 cc. de sang rester négative étaient arrivés à la période d'oscillation.

Dans 6 cas de rechute, nous avons isolé le bacille d'Éberth du sang; ceci confirme les données de la clinique qui nous montre la rechute comme une véritable fièvre typhoïde nouvelle pouvant se manifester avec tous les symptômes de la première atteinte.

Les bacilles d'Éberth qui se développent dans les hémocultures peuvent se montrer isolés les uns des autres et très mobiles surtout lorsque le sang a été prélevé dans les premiers jours de la maladie et dilué dans une grande quantité de milieu de culture. A une période plus avancée ils poussent très fréquemment en amas agglutinés. Parfois, et la chose atteint son aspect le plus typique dans les cultures autogènes, le bacille d'Éberth se montre en chaînettes pouvant comprendre vingt ou vingt-cinq éléments et même plus. Les amas agglutinés sont souvent formés de ces chaînettes qui s'enroulent sur elles-mêmes et s'intriquent avec les chaînettes voisines.

Ce mode de croissance du bacille d'Éberth dans un milieu agglu-

tinant est à rapprocher de ce que Bezançon et Griffon ont observé pour le pneumocoque cultivé en sérum de pneumoniques. Cet aspect disparaît dès le premier repiquage.

On sait que Courmont a montré que les bacilles d'Éberth fraîchement isolés du sang étaient souvent moins agglutinables que les bacilles d'Éberth conservés depuis longtemps au laboratoire. Nous avons pu en tout cas constater que les bacilles isolés du sang des typhiques étaient toujours agglutinés, au moins au même taux que le bacille du laboratoire, par le sérum des malades dont ils provenaient et que cette agglutination se faisait plus rapidement.

Sur nos 247 cas nous n'avons constaté que cinq fois la présence d'une autre infection sanguine associée à l'infection éberthienne : une fois il s'agissait d'un streptocoque, une fois d'un staphylocoque doré, une fois d'un pneumocoque, deux fois d'un colibacille. On peut donc dire, et nous sommes d'accord sur ce point avec la plupart des auteurs qui ont pratiqué des hémocultures, que ces associations microbiennes sont rares. Les infections secondaires, à staphylocoque doré et à pneumocoque sont très graves; les infections secondaires à streptocoque et à colibacille se sont montrées sans nocivité spéciale dans nos cas; pourtant Lemoine et Sacquépée, Netter et Ribadeau-Dumas ont attribué la gravité de certaines typhoïdes d'origine ostréaire à l'infection simultanée par le bacille d'Éberth et par le colibacille.

Dans un article didactique consacré à la fièvre typhoïde, et rédigé en collaboration avec le Prof. Widal et M. Abrami, nous avons de nouveau insisté sur la rareté des infections associées dans la fièvre typhoïde, décelables par l'hémoculture. Nous avons mis en garde contre les nombreuses erreurs qui ont été commises à ce point de vue et qui sont attribuables soit à une stérilisation insuffisante du matériel bactériologique, soit à des fautes de technique au moment du prélèvement du sang.

La pratique de l'hémoculture a transformé pendant ces dernières années notre conception de la fièvre typhoïde : jadis considérée surtout comme une maladie de l'intestin, elle nous apparaît à l'heure actuelle comme le type des infections générales, comme la septicémie humaine par excellence.

A un point de vue plus pratique, l'ensemencement du sang doit être tenu comme un des procédés de diagnostic les plus fidèles et les plus précoces de la fièvre typhoïde. Les chances d'obtenir une hémoculture

positive étant d'autant plus nombreuses que ce procédé d'exploration est mis en œuvre plus près du début de la maladie, il renseigne à une époque où les autres méthodes de diagnostic peuvent n'être pas encore décisives. Il permet aussi, et cela nous est maintes fois arrivé, de dépister la fièvre typhoïde là où le diagnostic clinique penche en faveur de la grippe, de la tuberculose ou de la fièvre puerpérale. Par contre, l'hémoculture, en nous montrant dans le sang d'autres microbes : colibacille, pneumocoque, streptocoque, staphylocoque, méningocoque, nous a fait plusieurs fois écarter la fièvre typhoïde, dont le tableau clinique se trouvait réalisé par une autre infection.

FIÈVRES PARATYPHOIDES

L'ensemencement du sang rend les mêmes services pour le diagnostic des infections paratyphoïdes que pour celui de la fièvre typhoïde. Nous avons vu, comme les autres auteurs qui se sont occupés de cette question, que les procédés de laboratoire, sérodiagnostic et hémoculture, permettent seuls d'établir une distinction entre les paratyphus A et B et la fièvre typhoïde éberthienne. Dans les paratyphus également, l'hémoculture est le procédé de diagnostic précoce idéal, particulièrement précieux dans le paratyphus A où, comme nous l'avons signalé avec M. Coyon l'apparition de la réaction agglutinante est parfois un peu tardive.

Nous avons eu l'occasion de constater dans le sang, au cours d'un ictère infectieux bénin, un bacille paratyphique B et, avec le Prof. Widal et M. René Bénard, au cours d'un ictère infectieux à rechutes, un bacille intermédiaire du groupe coli-typhique. Ce bacille, qui a fait d'ailleurs l'objet d'un travail spécial de M. Carati, publié en 1914 dans les *Archives des maladies de l'appareil digestif*, était d'une virulence extrême pour l'animal. Il différait, tant au point de vue de ses réactions vis-à-vis des sucres que des propriétés humorales qu'il faisait apparaître chez les animaux inoculés, des autres échantillons du groupe coli-typhique déjà connus.

La constatation dans le sang de certains malades d'un bacille paratyphique B soulève une question doctrinale importante que nous avons discutée à propos d'une observation publiée en 1922 avec Jean Levesque.

Cette observation concerne un homme qui fut atteint d'une pneu-

monie franche aiguë, avec présence dans les crachats fibrino-leucocytiques d'une masse de pneumocoques caractéristiques. Or, l'hémoculture pratiquée le huitième jour de la maladie nous donna un bacille paratyphique B; une deuxième hémoculture resta négative et à aucun moment le sérum du sujet, prélevé pendant la maladie elle-même et pendant la convalescence, ne montra le moindre pouvoir agglutinant soit envers le bacille paratyphique B isolé du sang, soit envers une souche de bacille paratyphique B de laboratoire.

Contrairement aux bacilles typhique et paratyphique A qui semblent n'être spontanément pathogènes que pour l'homme; qui donnent naissance à des fièvres continues toujours sensiblement identiques dans leur aspect et leur évolution; qui sont relativement fragiles et vivent peu en dehors de l'organisme humain, le bacille paratyphique B, plus robuste et assez semblable à ce point de vue au colibacille, est très répandu dans le milieu extérieur; on le trouve dans l'intestin de l'homme et des animaux normaux; il est spontanément pathogène pour beaucoup de races animales et détermine chez l'homme des syndromes cliniques polymorphes. Il est prudent, même quand on l'isole du sang pendant la vie, et à plus forte raison sur le cadavre, de ne le considérer comme agent pathogène que quand les caractères de la maladie en cause, certains résultats thérapeutiques et la constatation de réactions humorales spécifiques plaident sans restriction en faveur de son intervention. Si l'on envisage l'ensemble des circonstances où l'on se trouve en présence, chez l'homme, de bacille du groupe paratyphique B, il semble qu'on puisse distinguer trois catégories de faits.

Dans le premier groupe entrent les fièvres paratyphoïdes B, cliniquement identiques à la fièvre typhoïde, avec hémoculture donnant un bacille paratyphique B, et avec sérodiagnostic positif, très souvent à un taux élevé, pour ce microbe; certaines intoxications alimentaires, avec apparition dans le sérum des malades de propriétés agglutinantes pour le bacille paratyphique B, et servant parfois de point de départ à un paratyphus B caractéristique; certaines colites ulcéreuses, avec absence d'amibes ou de bacilles dysentériques dans les selles, mais avec présence d'une agglutination positive pour le bacille paratyphique B et même constatation de ce germe soit dans le sang (Job), soit dans un foyer de suppuration secondaire (Lemierre et Michaux); et enfin certains ictères infectieux, apparaissant comme une complication épisodique au

cours d'un état typhoïde avec hémoculture et séro-diagnostic positifs pour le bacille paratyphique B (Lemierre, Sacquépée, Netter, Ribadeau-Dumas et Roland, Garnier et Reilly, Sarrailhé et Clunet, Cantacuzène, Aningstein et Melinska). Dans cette première catégorie de faits le bacille paratyphique B est seul en cause et sa pénétration dans l'organisme ne semble ni préparée, ni accompagnée par celle d'un autre agent infectieux.

Dans une deuxième catégorie de faits, le bacille paratyphique B possède encore une action pathogène; mais il n'intervient pas seul dans la maladie produite : ou bien il envahit l'économie en même temps qu'un autre germe, réalisant une infection associée, ou bien, à la faveur d'une maladie septique déjà existante, il pénètre dans la circulation, provoquant une infection secondaire. En pareil cas, tantôt les symptômes de l'infection paratyphique s'enchevêtrent avec ceux de l'autre maladie, tantôt c'est seulement l'apparition dans le sérum du malade de propriétés agglutinantes vis-à-vis du bacille paratyphique B qui témoigne du rôle pathogène de celui-ci. C'est ce qu'on peut constater dans certains cas de dysenterie (Job), de spirochétose ictérigène (Garnier et Reilly), de fièvre jaune (Sanarelli, Caroll et Agramonte, Archinard et Woodson) et aussi chez l'animal, dans la peste porcine.

Dans une dernière catégorie de faits, le bacille paratyphique B trouvé dans le sang semble n'avoir passé dans la circulation que comme un saprophyte inerte et sans avoir exercé la moindre action sur l'organisme. Il en était certainement ainsi pour des cas de paludisme observés par Job dans lesquels, malgré la présence de bacille paratyphique B dans le sang, la quinine amena l'abaissement immédiat de la température. Il en a été ainsi dans le cas de pneumonie que nous avons rapporté avec Jean Levesque, dans lequel la présence, d'ailleurs passagère, du bacille paratyphique B dans le sang n'a ni modifié l'allure clinique de la maladie, ni fait apparaître dans le sang de réaction agglutinante spécifique.

Tels sont les trois ordres de circonstances dans lesquelles le bacille paratyphique B peut pénétrer dans l'organisme et envahir la circulation. Lorsque l'hémoculture, au cours d'une maladie fébrile, donne un pareil germe, la signification de cette découverte n'est pas immédiatement évidente; elle a besoin, tant au point de vue du diagnostic et du pronostic que de la thérapeutique, d'être discutée et précisée. L'analyse minutieuse

des symptômes, d'autres examens bactériologiques parallèles et la recherche de l'agglutination sont nécessaires pour arriver à une conclusion.

COLIBACILLÉMIES

La pratique de l'hémoculture a singulièrement contribué à préciser nos connaissances sur les septicémies à *colibacille*.

Trop de cas publiés avant l'emploi systématique de cette méthode de recherches ne pouvaient en effet être retenus, le colibacille ayant été recherché seulement à l'autopsie et l'on sait que très souvent le colibacille envahit rapidement les organes après la mort.

Actuellement de nombreuses observations de colibacilloses démontrées par l'examen du sang ont été publiées. Nous-même, avec le Prof. Widal, avec M. Brodin et M. Rivalier en avons rapporté un certain nombre de cas d'origine et d'aspect différents. C'est en utilisant nos observations personnelles et celles où l'hémoculture a démontré la présence d'un colibacille dans le sang que nous avons, dans un article didactique écrit avec le Prof. Widal, tracé un tableau d'ensemble des formes cliniques des septicémies colibacillaires.

Nous avons vu que, si le colibacille est susceptible dans la très grande majorité des cas de réaliser des infections pour son propre compte, il peut exister dans le sang associé à d'autres germes, au streptocoque notamment dans les septicémies d'origine utérine. Nous l'avons trouvé également dans le sang de deux typhiques : en pareil cas, il peut, dans les cultures liquides, entraver le développement du bacille d'Éberth, en vertu de sa vitalité exubérante. Mais le sérodiagnostic positif vis-à-vis du bacille d'Éberth permet alors de reconnaître la coexistence des deux infections éberthienne et colibacillaire.

Ajoutons qu'à l'heure actuelle l'ensemencement du sang pendant la vie est le seul procédé qui permette de diagnostiquer à coup sûr les infections colibacillaires. Nous avons pu vérifier que si parfois le sérum des infectés agglutine à un taux élevé le colibacille isolé de leur sang, il est impossible d'instituer une méthode de sérodiagnostic en éprouvant l'action du sérum de ces infectés vis-à-vis d'une ou même de plusieurs souches de colibacille conservées au laboratoire, comme cela se fait dans la fièvre typhoïde vis-à-vis d'un bacille d'Éberth quelconque.

PNEUMOCOCCÉMIES

Nous avons pratiqué systématiquement l'hémoculture au cours de la *pneumonie*. Les premiers résultats portant sur 18 cas ont été publiés avec M. le Prof. Widal et M. Gadaud; la statistique rapportée dans notre thèse porte sur 60 observations. Le pneumocoque, ainsi que nous l'avons démontré avec MM. P. Abrami et E. Joltrain, peut exister dans le sang avant l'apparition de la pneumonie, réalisant une maladie générale dont la localisation pulmonaire semble être la conséquence. Au cours de la pneumonie elle-même, nous avons isolé le pneumocoque du sang dans un quart des cas environ. La septicémie n'est donc pas constante, comme l'ont prétendu certains auteurs, et il ne semble pas, comme nous l'avons montré avec M. Cotoni, que les chances de trouver le pneumocoque dans la circulation soient d'autant plus considérables que l'ensemencement est plus rapproché du début de la maladie. Le pneumocoque peut se rencontrer dans le sang au cours de pneumonies bénignes. Mais c'est surtout dans les formes sévères que l'on a des chances de l'y trouver; son apparition coïncide parfois avec une aggravation de la maladie. La pneumococcémie est de règle dans les formes adynamiques, typhoïdes de la pneumonie. M. Cotoni, dans sa thèse récente sur la virulence du pneumocoque, est arrivé à des conclusions analogues : il a noté également, comme nous, la fréquence des localisations extrapulmonaires du pneumocoque chez les sujets dont l'hémoculture se montre positive. Nous avons rapporté avec lui une observation d'orchite métapneumonique survenue chez un diabétique atteint de pneumonie bénigne avec pneumococcémie.

SEPTICÉMIES A PNEUMOBACILLES DE FRIEDLANDER

Nous avons en 1905 rapporté avec le Prof. Letulle un cas de septicémie à pneumobacille de Friedländer au cours d'une pneumopathie due à ce microbe. Nous avons eu depuis lors l'occasion d'en constater d'autres exemples dont nous avons exposé le détail avec M. Léon-Kindberg.

Dans nos cas personnels, comme dans de nombreuses autres obser-

vations publiées à l'heure actuelle, l'hémoculture a montré avec quelle fréquence le pneumobacille envahit la circulation en même temps qu'il détermine des lésions pulmonaires et quelle est d'ailleurs la gravité de ces septicémies.

STREPTOCOCCÉMIES

Une pratique maintenant longue de l'hémoculture nous a montré que le streptocoque est, après le bacille typhique, le microbe que l'on a le plus souvent l'occasion d'isoler du sang au cours des pyoseptieémies médicales. Celles-ci ont naturellement les origines et les aspects cliniques les plus divers. Mais nous avons, dès 1904, attiré l'attention sur les services que peut rendre l'hémoculture pour le diagnostic de certaines endocardites lentes. Nous avons à ce moment rapporté l'observation d'une jeune femme, souffrante déjà depuis assez longtemps et chez qui l'hémoculture nous permit d'isoler un streptocoque trois mois avant la mort, alors que rien ne permettait de soupçonner encore la gravité de la maladie; nous avons insisté sur la constance de la septicémie en pareil cas, l'hémoculture nous ayant donné le même streptocoque chez cette femme à six reprises différentes.

Nous avons montré, en en rapportant des exemples, qu'il existe, à côté des pyosepticémies médicales streptococciques graves, des cas d'infection bénigne et fugace que l'hémoculture seule, faite en temps opportun, permet de diagnostiquer.

De nombreux ensemencements de sang nous ont permis de confirmer que le streptocoque est bien l'agent de beaucoup le plus habituel des septicémies chirurgicales et de la fièvre puerpérale; mais nous tenons à insister sur ce fait que la présence du streptocoque dans le sang en pareil cas ne comporte aucunement un pronostic fatal.

Nous nous sommes attaché à étudier la virulence des streptocoques isolés du sang chez une série de malades présentant des formes cliniques diverses de septicémies. Nous avons été frappé des différences qui existaient entre les différentes souches isolées. Il nous a paru que les streptocoques provenant des septicémies à allures rapides, avec atteinte profonde de l'état général, adynamie et stupeur, se montraient seuls doués d'une nocivité réelle pour les animaux du laboratoire. Au contraire, dans les septicémies à marche lente, même quand elles étaient mortelles,

et dans lesquelles faisaient défaut les symptômes que nous venons d'indiquer, les streptocoques isolés du sang se montraient à peu prés dénués de virulence pour l'animal. Un streptocoque notamment, trouvé en 1902 dans un cas d'endocardite lente, s'est montré complétement inactif chez le lapin, même en injections intraveineuses, ainsi que chez la souris. Cette absence de virulence des streptocoques isolés dans les endocardites lentes, répondant en général au type streptococcus viridans, a été également depuis lors signalée par de nombreux observateurs.

STAPHYLOCOCCÉMIES

Nous avons rapporté dans notre thése plusieurs cas de septicémies à staphylocoque dont le diagnostic a été fait par l'hémoculture. Leur point de départ a été, comme la chose est classique, des furoncles, des anthrax, des plaies cutanées et même, dans un cas, une angine. Le diagnostic des staphylococcémies par hémoculture ne doit être posé qu'avec une extrême prudence. On sait que le staphylocoque est un hôte normal de la peau; il peut donc accidentellement venir contaminer les milieux de cultures. Mais ces staphylocoques de la peau, d'ailleurs non pathogènes pour les animaux, repiqués sur gélose, sont des staphylocoques blancs, comme cela a été spécifié par d'autres et comme nous avons pu le vérifier. Les staphylocoques que nous avons isolés du sang dans les infections staphylococciques bien démontrées ont toujours été des staphylocoques dorés. Inoculés aux lapins, ils se sont montrés virulents, tuant les animaux en quatre à sept jours avec formation d'abcès miliaires dans le foie et les reins.

Dans un cas la recherche de la virulence du staphylocoque nous a donné un résultat inattendu. Un staphylocoque doré, isolé à plusieurs reprises du sang d'un sujet atteint d'une infection très sévére avec endocardite aortique et ostéomyélite de l'os iliaque, est resté sans action sur l'animal. Au contraire, le staphylocoque trouvé dans le pus du foyer ostéomyélitique, inoculé à la même dose, dans la veine également, a tué le lapin en douze heures par septicémie foudroyante sans formation d'abcés.

Les septicémies staphylococciques sont parmi les plus graves que nous ayons observées. Tantôt elles s'accompagnent d'une température

continue à 40°, avec adynamie, stupeur, météorisme, tuméfaction de la rate, état typhoïde en un mot, auquel peuvent se surajouter de l'ictère et des éléments cutanés métastatiques, pustules, bulles purulentes centrant des ecchymoses. En pareil cas les hémocultures répétées donnent constamment du staphylocoque ; il semble que le microbe reste d'une façon permanente dans la circulation, comme le bacille d'Éberth dans le sang des typhiques. Dans d'autres cas l'infection procède par poussées successives entrecoupées de rémissions : au cours de ces poussées peuvent se produire des localisations viscérales, particulièrement des localisations pulmonaires et pleurales dont le pronostic n'est pas nécessairement fatal et qui peuvent rétrocéder. Dans cette forme le staphylocoque ne passe, semble-t-il, par le sang que sous forme de décharges. L'hémoculture peut rester négative.

Parmi les cas cliniques que nous avons pu reconnaître et étudier par hémoculture, signalons une observation de septicémie consécutive à des plaies superficielles de la main, septicémie ayant revêtu le masque complet de la fièvre typhoïde ; l'hémoculture seule en donnant à plusieurs reprises un staphylocoque doré permit seule de réformer le diagnostic ; la signature de l'affection fut d'ailleurs apportée ultérieurement par l'apparition d'une ostéomyélite suppurée à staphylocoque doré ; cette infection se compliqua également d'endocardite aortique et finit par guérir.

Nous n'avons trouvé le staphylocoque doré dans le sang qu'une seule fois comme agent d'infection secondaire. C'était au cours d'une fièvre typhoïde et il semble que dans ce cas le staphylocoque ait eu une part véritablement active dans la constitution du tableau clinique : il se produisit des embolies cutanées avec formation de bulles purulentes dont fut isolé le même staphylocoque doré que dans le sang. Le malade présenta d'ailleurs d'emblée des symptômes de haute gravité : ictère, torpeur profonde, albuminurie intense et ne tarda pas à succomber. Notons que, dans ce cas, le staphylocoque doré s'est développé dans le ballon de culture plus rapidement que le bacille d'Éberth, ce qui prouve bien qu'en face d'une infection à forme typhoïde et à point de départ indéterminé, il ne faut pas s'arrêter d'emblée au diagnostic fourni par la présence dans le sang d'un staphylocoque ou d'un streptocoque ; il faut surveiller les cultures et rechercher l'agglutination du bacille d'Éberth et des paratyphiques. Ce n'est qu'en présence des résultats négatifs de ces

dernières épreuves qu'on peut conclure à une staphylococcémie ou une streptococcémie à forme typhoïde.

Signalons, parmi nos observations, comme point de départ anormal d'une septicémie à staphylocoques, une angine. Il s'est agi d'ailleurs d'une infection d'aspect très sévère, à forme typhoïde et qui a entraîné la mort. A l'autopsie le foie et les reins étaient criblés d'abcès miliaires dont l'ensemencement donna le même staphylocoque doré qui, à deux reprises, avait été isolé du sang pendant la vie.

Ultérieurement nous avons avec M. René Bénard rapporté une observation de septicémie staphylococcique mortelle à point de départ utérin, consécutive à un avortement. Il s'agit là d'un fait d'une extrême rareté puisque Lenhartz et Schottmüller dans 104 hémocultures pratiquées chez des puerpérales n'ont jamais trouvé ce microbe. Marquis en a pourtant cité quatre cas. Dans notre observation il existait d'ailleurs une particularité clinique bien faite pour corroborer les renseignements fournis par le laboratoire. Indépendamment de la fièvre avec grands frissons, de l'adynamie, de la stupeur, de signes atténués de réaction péritonéale et d'une phlébite du bras gauche, nous avons vu apparaître sur les téguments des éléments ecchymotiques et pustuleux : l'examen bactériologique de ces éléments pustuleux nous a montré à l'état de pureté un staphylocoque doré identique à celui que nous avait fourni l'ensemencement de 20 cc. de sang. Ce cas se termina d'ailleurs par la mort.

GONOCOCCÉMIES

Nous avons attiré l'attention dans notre thèse sur les observations de septico-pyohémie due au *gonocoque*, diagnostiquées par hémoculture, publiées à l'étranger, et nous avons conseillé, dans les cas où l'on peut soupçonner la gonococcémie, de pratiquer l'ensemencement massif du sang, en ballon d'eau peptonée mélangée de liquide d'ascite. Peu de temps après, le Prof. Widal et M. Faure-Beaulieu, puis le Prof. Dieulafoy rapportaient des observations de gonococcémie diagnostiquée par ce procédé. Nous avons publié un travail d'ensemble sur cette question avec M. Faure-Beaulieu qui lui a consacré sa thèse inaugurale.

C'est dans les cas d'infections générales gonococciques très graves avec état typhoïde et parfois compliquées d'endocardites que l'on a

quelque chance d'isoler le gonocoque du sang. Pourtant ce microbe passe souvent dans la circulation au cours de la blennorragie, ainsi qu'en témoigne la fréquence des arthropathies dans cette affection. Mais il s'agit alors de décharges microbiennes fugaces très difficiles à saisir.

Récemment le hasard nous a permis de surprendre, avec M. André Lambling, une de ces poussées transitoires de bactériémie, chez un homme atteint de blennorragie et présentant des accès fébriles intermittents irréguliers, avec arthrite du poignet et apparition de placards érythémateux sur le tronc au moment de ces poussées. Une seule des hémocultures pratiquées dès le début d'un de ces paroxysmes fébriles nous a donné nn gonocoque. Une deuxième hémoculture, pratiquée quelques heures plus tard pendant le même paroxysme, est demeurée sans résultat.

MÉNINGOCOCCÉMIES

Nous avons également attiré dans notre thèse l'attention sur la possibilité des septicémies à méningocoque, dont plusieurs cas avaient été relevés à l'étranger et dont MM. Achard et Grenet avaient publié en 1903 une belle observation. Peu de temps après nous rapportions nous-même, avec MM. Étienne May et Stephen Portret, un exemple caractéristique de septicémie méningococcique affectant les allures d'une fièvre typhoïde et compliquée seulement tardivement de méningite; cette observation a servi de point de départ à la thése inaugurale de M. Stephen Portret.

On sait quels services a rendus depuis lors l'hémoculture pour le diagnostic des septicémies méningococciques à forme de fièvre intermittente et de quelle importance est alors la découverte du méningocoque dans le sang puisqu'elle permet de faire héneficier le malade de la sérothérapie spécifique.

En rassemblant les observations éparses dans la littérature médicale française et étrangère nous avons montré quel intérêt le clinicien peut trouver à pratiquer l'ensemencement du sang au cours des maladies infectieuses les plus diverses: au cours du *charbon*, où le prélévement de 10 à 20 cc. de sang peut mettre en lumiére un passage de la bactéridie charbonneuse dans la circulation, compatible pourtant avec la guérison; au cours de la *septicémie pesteuse* dont de nombreux exemples ont été

constatés depuis lors, à Paris même; au cours de la *morve* humaine si rare et si difficile à diagnostiquer; au cours des infections généralisées à *anaérobies* dont nous avons rapporté un bel exemple avec le Prof. Widal, M. Abrami et M. Léon-Kindberg. Les recherches que nous avions poursuivies dans la *grippe* et qui sont consignées dans notre thèse nous ont toujours donné des résultats négatifs. De même, en pratiquant des hémocultures chez de nombreux *tuberculeux atteints de fièvre hectique*, nous n'avons jamais trouvé dans le sang de microbes d'infection secondaire.

Envisageant l'ensemble de la question, nous avons montré que tous ou presque tous les microbes pathogènes peuvent à un moment donné passer dans la circulation où l'ensemencement du sang révèle leur présence pendant la vie. Mais tous ne jouent pas ce rôle avec une égale fréquence. Un seul, le bacille d'Éberth, auquel il faut adjoindre maintenant le bacille paratyphique A, produit une maladie spécifique toujours semblable à elle-même dans ses grandes lignes, qui est le type des septicémies. Il n'y a pas de fièvre typhoïde sans présence de bacille d'Éberth dans le sang. Les cas de suppurations localisées à bacille d'Éberth, en apparence primitives, ne sont en réalité que les localisations secondaires d'une septicémie préexistante.

Quant aux autres microbes pathogènes ils restent très souvent des agents d'une infection localisée. Mais tous sont susceptibles à un moment donné de migrer dans la circulation. Très souvent ils passent en petit nombre, par décharges; ces *poussées bactériémiques transitoires* sont en général si brèves que même des hémocultures répétées ne peuvent les mettre en lumière. Dans d'autres cas, où se trouve réalisé volontiers un syndrome clinique rappelant celui de la fièvre typhoïde, les agents pathogènes persistent dans le sang d'une façon durable, sans doute parce qu'ils essaiment sans arrêt de foyers locaux où ils se multiplient. Il y a alors *septicémie vraie*, facilement décelable par l'hémoculture et comparable à la fièvre typhoïde. Très souvent c'est l'hémoculture seule qui, dans les cas semblables, permet de diagnostiquer la véritable nature de la maladie.

Enfin, en nous montrant la fréquence du passage des microbes dans le sang, l'hémoculture nous a mis sur la voie d'une série d'autres recherches dont on trouvera l'exposé plus loin.

L'INFECTION DESCENDANTE DES VOIES URINAIRES

1. **Un cas de cystite à bacilles d'Éberth. Prophylaxie urinsire de la fièvre typhoïde.** En coll. avec M. Léopold Lévi. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1901, 6 décembre.

2. **L'infection descendante des voies urinaires dans la fièvre typhoïde.** En coll. avec M. Abrami. — *Journal d'Urologie*, 1912, t. II, p. 21.

3. **Deux cas de pyélocystites à bacille paratyphique B.** En coll. avec M. A. Coyon. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 1916, p. 1221.

4. **Infection urinaire causée par un bacille du groupe coli-typhique au cours d'une entérite dysentériforme.** En coll. avec M. G. Michaux. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1917, p. 484.

5. **Les infections du rein et des voies urinaires d'origine intestinale.** En coll. avec M. A. Coyon. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1919, p. 743.

6. **Les infections rénales d'origine intestinale.** — *La Médecine*, 1920, n° 6, p. 361.

7. **Colibacillémie gravidique sans pyélonéphrite.** En coll. avec M. E. Rivalier. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, 1924, p. 439.

Les hasards de la clinique nous ont amené dès 1901 à étudier d'une façon spéciale l'infection descendante des voies urinaires et à envisager les rapports qui existent entre ce mode d'infection et le passage des bactéries dans la circulation sanguine. Les résultats que nous a fournis ulté-

rieurement la pratique de l'hémoculture nous a conduit à étendre nos connaissances sur ce sujet.

L'observation qui forme la base du mémoire publié en 1901 avec Léopold Lévi concerne un jeune homme de 28 ans qui présenta au début de la convalescence d'une fièvre typhoïde de moyenne intensité quelques phénomènes peu intenses de cystite : fréquence des mictions, douleurs en urinant, hématurie légère et pyurie. Les urines contenaient des quantités innombrables de bacilles d'Éberth, à l'état de pureté, si bien qu'en agitant un tube d'urine on voyait s'y produire des ondes moirées semblables à celles que donnent les cultures de bacille typhique en bouillon.

Au bout de huit jours, les phénomènes douloureux vésicaux avaient complètement disparu et l'urine était redevenue claire ; elle contenait encore néanmoins du bacille d'Éberth. Le malade quitta alors l'hôpital.

Il fut revu trois mois plus tard en parfaite santé. Mais ses urines étaient troubles de nouveau. L'examen microscopique y faisait voir des cellules de pus et d'innombrables bacilles que l'ensemencement montra être du bacille d'Éberth à l'état de pureté. Les bacilles disparurent complètement de l'urine après que le sujet eut pris pendant deux jours 2 grammes d'urotropine.

La pathogénie des cystites éberthiennes typhiques, signalées par Melchior, Blumer, Horton-Smith, Richardson, Curschmann, Th. B. Brown, Neufeld, Vincent, est claire : la vessie est contaminée par *voie descendante* par les microbes éliminés par le rein ; cette bactériurie est particulièrement marquée au moment de la défervescence.

Le point important de notre observation est la longue persistance de la cystite et de l'élimination par les urines d'une quantité innombrable de microbes, qui s'est prolongée *pendant trois mois* sans occasionner la moindre gêne; les premiers phénomènes une fois dissipés. Il n'est pas impossible d'admettre que cette bactériurie eût pu continuer indéfiniment si nous n'avions pas revu le malade et si une thérapeutique énergique n'avait pas désinfecté les voies urinaires.

La ténacité de cette bactériurie qui peut être plus considérable encore (trois ans dans un cas de Haouston, cinq ans dans les cas de Horton-Smith et de Gwyn) présente une importance considérable au point de vue de la *prophylaxie de la fièvre typhoïde*.

Non seulement les typhiques éliminent par leurs urines des bacilles d'Éberth au moment de la défervescence de leur maladie, et les urines

doivent être désinfectées à l'égal des fèces; mais encore, après la guérison de la fièvre typhoïde, *les urines peuvent continuer à renfermer, pendant des semaines, des mois et même des années, des quantités innombrables de bacilles d'Éberth et peuvent devenir ainsi un des facteurs les plus actifs de la dissémination de la dothiénentérie.*

C'est pourquoi il serait peut-être bon de prescrire systématiquement à tous les typhiques convalescents l'usage de l'urotropine, poursuivi pendant quelques jours, pour contrarier la végétation des bacilles d'Éberth dans les voies urinaires et prévenir l'installation d'une bactériurie chronique.

Ce travail est la première publication française où l'on ait attiré l'attention sur le rôle des porteurs urinaires chroniques de bacilles d'Éberth dans la propagation de la fièvre typhoïde.

Dans la suite toute l'attention des auteurs s'est concentrée sur le rôle, d'ailleurs plus important, des porteurs intestinaux de bacille typhique dans la dissémination de la fièvre typhoïde. Il n'en reste pas moins que les porteurs urinaires sont particulièrement dangereux en raison de la quantité innombrable de germes qui pullulent dans leurs urines, si bien que nous avons cru devoir attirer à nouveau l'attention sur ce point dans un mémoire publié en 1912 avec M. Abrami.

Les fièvres paratyphoïdes sont, comme la fièvre typhoïde éberthienne, susceptibles de déterminer des infections descendantes des voies urinaires. Avec M. A. Coyon nous avons eu, pendant la guerre, l'occasion d'observer deux soldats qui, au décours d'un paratyphus B, présentèrent des symptômes de cysto-pyélite avec urines purulentes contenant d'innombrables bacilles paratyphiques B.

L'un de ces sujets guérit rapidement. Chez l'autre l'infection des voies urinaires passa à l'état chronique : l'examen cystoscopique et le cathétérisme uretéral montrèrent des lésions de cystite et une dilatation notable du bassinet gauche d'où s'écoulait une urine purulente. Ce sujet, malgré tous les soins qui lui furent donnés, demeura *un porteur chronique de bacilles paratyphiques* B.

A la même époque il nous était donné d'observer plusieurs cas d'une maladie caractérisée par des troubles intestinaux, puis par une fièvre élevée rappelant une fièvre typhoïde ou paratyphoïde, puis par l'apparition de symptômes de cystopyélite; dans ces cas c'était le colibacille qui était en cause; mais nous avons fait remarquer quelle similitude il y avait entre ces cas de paratyphus et de colibacillose. Dans les uns eomme

dans les autres une septicémie d'origine intestinale aboutissait à la même localisation secondaire sur les voies urinaires. Peu de temps après nous observions avec M. G. Michaux un autre cas d'infection descendante d'origine intestinale dont le point de départ fut une entérite dysentériforme : l'agent causal de l'infection intestinale comme de l'infection urinaire était un bacille du groupe coli-typhique assez proche du bacille paratyphique B, mais pourtant différent de ce microbe et qui était agglutiné à un taux élevé par le sérum du malade. Ce bacille persista dans les urines assez longtemps après qu'elles furent redevenues complètement normales d'aspect et finit par disparaître spontanément.

A propos d'une communication faite en 1919 à la Société médicale des Hôpitaux par M. Heitz Boyer sur le syndrome entéro-rénal, nous avons repris la question dans son ensemble et montré quelle place importante tient en clinique l'infection descendante des voies urinaires consécutive à la pénétration dans la circulation sanguine de germes venus de l'intestin, qu'il s'agisse soit de fièvre typhoïde ou paratyphoïde, soit de poussées colibacillémiques consécutives aux troubles gastro-intestinaux pendant la grossesse, comme l'ont montré Achard et J. Renault, Bar, Cathala, Widal et Bénard, soit de complications d'une appendicite ou d'une entérite plus ou moins grave, ou même de simple constipation comme le soutient Heitz Boyer. La colibacillurie, corollaire d'une infection sanguine, est d'une fréquence extrême ; mais elle ne se traduit pas toujours cliniquement. Une prédisposition locale favorise la suppuration des voies urinaires et c'est ainsi que s'explique sans doute l'apparition de cette suppuration chez certains calculeux rénaux ou vésicaux et chez certains prostatiques qui pourtant n'ont jamais été sondés.

Une observation que nous avons récemment publiée avec M. E. Rivalier nous a montré comment une infection colibacillaire, d'origine intestinale, peut, en même temps qu'elle provoque des symptômes généraux graves, aboutir à une élimination importante de microbes par le rein sans que survienne la suppuration des voies urinaires.

Chez une jeune femme enceinte de cinq mois, présentant une stase intestinale rebelle, survint un état fébrile grave : l'hémoculture nous donna un colibacille. Les urines contenaient de très nombreux colibacilles, quelques cylindres granuleux et d'assez nombreux leucocytes. La guérison survint sans complication, sans apparition de suppuration des voies urinaires.

L'intérêt de cette observation vient de ce qu'on y voit nettement le mécanisme de la pyélonéphrite gravidique bien que le cycle de l'infection colibacillaire gravidique se soit trouvé interrompu.

L'étape intestinale et l'étape sanguine de cette infection, pour employer les termes de Heitz Boyer, ont bien existé; la traversée du rein par le colibacille s'est bien effectuée avec le minimum de dommage pour cette glande. L'étape urinaire cliniquement appréciable a fait défaut, sans doute parce que le microbe n'a pas trouvé dans le bassinet et l'uretère des conditions lui permettant non pas seulement de se multiplier, mais de léser ces organes, et notamment la stase urinaire qui, à une certaine période de la grossesse, résulte si souvent de l'aplatissement de l'uretère par l'utérus gravide. Tout s'est réduit à une bactériurie n'ayant entraîné aucune conséquence.

Cette observation constitue un exemple typique de cette colibacillémie des femmes enceintes qui tient sous sa dépendance la pyélonéphrite gravidique. Il montre que, comme cela s'observe souvent en dehors de la grossesse, cette pyélonéphrite n'apparaît pas nécessairement, même lorsque l'infection générale colibacillaire est grave et tenace, et lorsque l'agent pathogène, après avoir traversé le rein, parvient dans les voies urinaires.

L'INFECTION DESCENDANTE DES VOIES BILIAIRES
LA PATHOGÉNIE DES ICTÈRES INFECTIEUX

1. **Cholécystites et péricholécystites hématogènes expérimentales.** En coll. avec M. ABRAMI — *C. R. des séances de la Soc. de Biologie*, 1907, t. LVIII, p. 252.

2. **Fièvre typhoïde et infection descendante des voies biliaires.** En coll. avec M. P. ABRAMI. — *Presse Médicale*, 1907, nº 88, p. 705.

3. **L'infection éberthienne des voies biliaires.** En coll. avec M. P. ABRAMI — *Arch. des maladies du tube digestif et de la nutrition*, 1908, nº 1, p. 1.

4. **Cholécystites expérimentales à pneumobacille de Friedländer.** En coll. avec M. P. ABRAMI. — *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, février 1913, p. 157.

5. **Ictère infectieux bénin au cours d'une septicémie paracolibacillaire.** En coll. avec M. le Prof. F. WIDAL et M. René BÉNARD. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1909, p. 776.

6. **Ictère infectieux bénin d'origine paratyphique.** — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1910, p. 561.

7. **L'ictère pneumococcique.** En coll. avec M. P. ABRAMI. — *Presse Médicale*, 1910, nº 10, p. 82.

On a longtemps admis en France que la contamination presque constante des voies biliaires par le bacille d'Éberth au cours de la fièvre

typhoïde est due à ce que ce bacille, qui pullule dans l'intestin, remonte le long du cholédoque et parvient jusque dans la vésicule par voie ascendante.

Les travaux de Fütterer, Blachstein, Welch, Chiari, Harwey Cushing, Pawlowski, Fœrster et Kayser, Dörr, en contradiction du reste avec les recherches de Métin et de Heck, nous ont conduit à penser que la conception classique de l'infection ascendante des voies biliaires n'est pas conforme à la réalité des faits. En effet, la fièvre typhoïde étant avant tout une septicémie, il paraît plus logique d'admettre que le bacille d'Éberth est apporté au foie par la voie circulatoire et éliminé par les voies biliaires qui peuvent à leur tour être lésées.

Une série d'expériences que nous avons poursuivies avec M. Abrami a montré le bien-fondé de cette conception. Nous avons injecté dans la veine marginale de l'oreille d'une série de lapins 1 à 2 cc. d'une émulsion de culture sur gélose de bacilles typhiques ; au bout d'un temps variable les animaux ont été sacrifiés, par saignée à la carotide, et le sang total a été ensemencé en ballon d'eau peptonée. Immédiatement après la mort, les animaux ont été autopsiés ; l'aspect macroscopique des organes et particulièrement de la vésicule a été soigneusement étudié. La bile, la rate, le foie, les urines et le contenu de l'intestin grêle ont été ensemencés.

Sur 25 lapins examinés bactériologiquement dans un laps de temps variant de un à six jours après l'inoculation intraveineuse d'une émulsion de bacilles typhiques, seize fois la bile contenait le microorganisme injecté. Chez les lapins sacrifiés à partir du septième jour après l'inoculation, nous n'avons plus jamais trouvé de microbes dans la bile vésiculaire.

Pendant les 36 premières heures qui suivent l'inoculation, la bile, bien qu'infectée, conserve son aspect normal. Au bout de 48 heures elle est fluide, granuleuse, brun jaunâtre. Les 3[e], 4[e] et 5[e] jours après l'inoculation, la vésicule biliaire apparaît tantôt fortement distendue, tantôt rétractée, mais de coloration blanche ou blanc jaunâtre ; le contenu de la vésicule est tantôt homogène, épais, d'aspect purulent, tantôt séreux, incolore avec des flocons blancs. Le nombre de bacilles visibles à l'examen direct est considérable.

La paroi de la vésicule est épaissie, la muqueuse rouge. Dans un cas il existait quelques adhérences autour de la vésicule.

La muqueuse est hyperémiée, recouverte de mucus blanchâtre que l'on retrouve dans le canal cystique et dans le cholédoque. L'examen histologique a montré la desquamation des épithéliums et une infiltration leucocytique de la sous-muqueuse et même de la musculeuse. Le sixième jour les lésions trouvées étaient en voie de régression manifeste. Nous avons obtenu des résultats identiques en injectant dans la circulation des lapins des bacilles paratyphiques A et B. Mais le microbe qui nous a paru donner le plus constamment et avec le plus d'intensité des lésions de la vésicule biliaire, quand on l'injecte dans les veines des animaux, est le pneumo-bacille de Friedländer. Avec ce microbe nous avons réalisé des cholécystites purulentes chez le lapin, chez le chat et chez le chien, et nous avons pu l'isoler encore du contenu de la vésicule biliaire douze jours après l'inoculation intraveineuse. Chez deux lapins sacrifiés le cinquième et le septième jour, la vésicule biliaire, énormément distendue, était entourée d'une masse d'adhérences récentes et molles l'unissant aux organes voisins.

Il nous a semblé que, pour réaliser l'infection descendante des voies biliaires, l'infection sanguine doit être assez grave et assez prolongée. Les bacilles d'Éberth injectés dans les veines des lapins neufs peuvent être décelés dans la circulation pendant cinq jours. Le sixième jour nous n'en avons jamais plus trouvé. En pareil cas nous avons vu que le passage du bacille d'Éberth à travers le foie s'accompagne de lésions hépatiques minimes, mais nettes, consistant surtout en nodules leucocytiques dans les espaces portes et même à l'intérieur des lobules.

Dans une autre série d'expériences, nous avons commencé par vacciner les lapins contre le bacille d'Éberth au moyen d'injections sous-cutanées minimes et répétées de ce microbe. Chez ces animaux ainsi préparés, les bacilles injectés ensuite dans les veines ne restent pas plus de vingt-quatre heures dans la circulation. Pourtant, chez eux aussi, on retrouve l'infection des voies biliaires et des inoculations intraveineuses répétées nous ont permis de réaliser des cholécystites suppurées très accentuées. Chez tous ces animaux, nous avons constaté une forte infiltration leucocytique des espaces portes et une ébauche de cirrhose jeune périlobulaire. Point particulièrement intéressant, chez ces animaux, l'infection de la vésicule biliaire se prolongeait après la disparition de la septicémie. Nous avons pu trouver chez eux des lésions importantes de la vésicule biliaire et constater la présence dans la bile d'une

masse énorme de bacilles d'Éberth, alors que, depuis plusieurs jours déjà, ces bacilles n'existaient plus dans la circulation, l'infection sanguine étant en pareil cas, comme nous l'avons dit, très fugace et ne se prolongeant pas au delà de 24 heures. On constate ici l'ébauche de ce qui se passe, en pathologie humaine, chez les porteurs de germes.

Enfin nous avons retrouvé dans un certain nombre de cas dans l'intestin grêle les microbes présents en même temps dans la vésicule biliaire, bacilles typhiques et paratyphiques, pneumobacille de Friedländer. L'infection biliaire semblait avoir pour corollaire l'infection intestinale.

Nous avons pu, par contre, faire ingérer à des lapins, après avoir alcalinisé le milieu gastrique, des doses énormes de bacilles typhiques, sans pouvoir déceler ultérieurement ces microbes, ni dans l'intestin, ni dans les voies biliaires, ni dans aucun organe.

Dans un travail ultérieur nous avons cherché à serrer de plus près encore, avec M. Abrami, la question du mécanisme de l'infection des voies biliaires par voie circulatoire. Évidemment une partie des microbes qui contaminent la bile sont éliminés par le foie lui-même; les lésions trouvées au niveau de cet organe semblent le démontrer. Mais il faut compter aussi avec l'apport direct des germes par la circulation au niveau des parois de la vésicule biliaire elle-même. A l'examen histologique de cet organe, chez les animaux porteurs d'une cholécystite consécutive à l'injection intraveineuse de bacille d'Éberth ou de pneumobacille de Friedländer, on constate une infiltration leucocytique périvasculaire extrêmement intense, en divers points de la sous-muqueuse et de la profondeur de la muqueuse, là même où la surface de la muqueuse est à peu près normale.

Nous avons donc pratiqué chez une série de lapins la ligature avec résection du canal cystique, puis l'injection intraveineuse de pneumobacille de Friedländer. Chez ces animaux, sacrifiés plusieurs jours après, le contenu de la vésicule biliaire, d'aspect purulent, contenait du pneumobacille de Friedländer, qui n'avait pu naturellement être apporté que par le sang.

Ces expériences se sont trouvées en contradiction avec celles de Doerr qui, en procédant de la même façon, n'a jamais trouvé d'infection du contenu vésiculaire; elles ont été par contre d'accord avec celles de Chiarolauza.

Il y a donc à compter non seulement avec l'apport dans la vésicule des microbes éliminés au niveau du foie, mais aussi avec la possibilité d'une infection pariétale, grâce à laquelle les microbes appportés par voie circulatoire dans les tuniques de la vésicule y déterminent directement des lésions.

Les résultats fournis par cette série d'expériences nous paraissent concorder entièrement à ce que nous apprend l'étude de la fièvre typhoïde chez l'homme. Dans la fièvre typhoïde, septicémie humaine par excellence, l'infection descendante des voies biliaires est pour ainsi dire constante. En général latente elle peut engendrer des angiocholites ou des cholécystites catarrhales ou suppurées. Bien plus, nous pensons, avec Fœrster et Kayser, et comme les observations faites chez les porteurs de bacilles semblent le prouver, que le bacille d'Éberth présent dans l'intestin au cours même de la maladie y est apporté, pour une part tout au moins, par la bile. Quant aux lésions des plaques de Peyer, elles nous apparaissent comme des localisations métastatiques de l'infection générale, et les bacilles qui les engendrent sont amenés, pensons-nous, par la circulation sanguine au niveau de ces organes lymphoïdes.

Si le contenu de la vésicule biliaire se trouve à peu près constamment infecté au cours de la fièvre typhoïde et des fièvres paratyphoïdes, ce n'est donc pas par des microbes venus de l'intestin, mais par les microbes présents dans la circulation sanguine, dont certains traversent le foie par effraction, tandis que d'autres peuvent même produire directement des lésions de la paroi vésiculaire.

Le plus souvent l'infection des voies biliaires chez les typhiques reste silencieuse; lorsqu'elle est durable elle donne naissance aux porteurs chroniques de germes intestinaux. Parfois seulement elle se manifeste cliniquement par l'apparition de cholécystites qui sont d'origine hématogène et qui ne sont pas dues à l'infection ascendante des voies biliaires.

Les faits exposés à propos de l'infection descendante des voies biliaires se rattachent étroitement à l'histoire des septicémies. La fréquence du passage éphémère ou durable des microbes dans la circulation sanguine est la clef de la pathogénie d'un grand nombre d'infections des voies d'excrétion glandulaires, qu'il s'agisse des voies biliaires, des voies urinaires, des conduits pancréatiques, comme l'ont montré les expériences

de MM. Abrami, Charles Richet fils et Saint-Girons. La présence de germes dans ces canaux excréteurs est moins souvent qu'on le croit la conséquence d'une infection ascendante; elle est plus fréquemment la conséquence du passage à travers les glandes elles-mêmes des microbes apportés par la circulation sanguine. Mais il est facile de comprendre, et les expériences que nous avons relatées plus haut en sont la démonstration, que ce passage ne se fait pas sans que ces glandes soient plus ou moins lésées. Ces lésions restent souvent silencieuses, mais elles ont parfois une expression clinique. La chose apparaît très manifeste en ce qui concerne le foie; c'est ce qui nous a conduits à étudier tout particulièrement la pathogénie des ictères infectieux et à préciser les rapports qui les unissent aux infections sanguines.

La fièvre typhoïde, les fièvres paratyphoïdes, les septicémies provoquées par les microbes du groupe coli-typhique, qui, comme nous venons de l'exposer, ont pour conséquence presque inévitable l'infection des voies biliaires, provoquent également parfois des ictères qui apparaissent manifestement comme la conséquence d'une localisation hépatique secondaire de l'infection générale. Nous en avons publié deux exemples caractéristiques. Le premier, étudié avec le Prof. Widal et M. René Bénard, concerne un cas de septicémie à microbe intermédiaire du groupe coli-typhique :

Une femme de 58 ans, éthylique, présenta un ictère infectieux ayant débuté comme une dothiénentérie par une période prodromique de fatigue avec épistaxis et par des phénomènes généraux (frissons, fièvre, céphalalgie, diarrhée, état typhoïde). Au bout de quelques jours seulement de cet état, se montra l'ictère proprement dit, avec décoloration des matières fécales. Cet ictère dura environ huit jours, puis s'effaça, tandis que la fièvre persista, subit encore d'importantes exacerbations et ne disparut que le trente-cinquième jour de la maladie. L'hémoculture pratiquée au moment où l'ictère était le plus intense, et répétée après sa disparition, donna les deux fois le même microbe. C'était un bacille, distinct d'emblée du bacille d'Éberth, en ce qu'il faisait virer le rouge neutre, et distinct du colibacille par l'absence de production d'indol ou de fermentation du lactose; il faisait fermenter le saccharose et le maltose.

Ce bacille, aucunement influencé par du sérum de typhique, était

agglutiné à 1 pour 2000 par le sérum de la malade, qui de son côté était sans action sur les bacilles typhique et paratyphique A et B.

Dans une autre observation, c'est un bacille paratyphique B que nous avons isolé du sang. Il s'agissait d'une femme, enceinte de huit mois, qui aprés cinq jours d'une maladie caractérisée par de la fièvre, de la céphalalgie, de la courbature, des vomissements accompagnant une angine, présenta un ictère qui s'accentua rapidement, sans être jamais très intense. La guérison survint au bout de quinze jours, l'affection ne s'étant pas départie de son caractère de bénignité. Le cinquiéme jour l'hémoculture nous a permis d'isoler un bacille paratyphique B; cinq jours plus tard l'hémoculture pratiquée dans les mêmes conditions resta négative.

D'autres observations d'ictères infectieux survenus au cours d'infections éberthiennes ou paratyphiques démontrées par l'hémoculture ont été rapportées par Savy et Delachanal, par Abrami et Gautier, par Demanche, par Olaf Scheel. Dans ces cas, la pathogénie de l'ictère ne paraît pas douteuse : c'est un ictère hématogéne, résultant de la localisation hépato-biliaire des bacilles apportés par la circulation sanguine.

Nous avons pensé avec M. Abrami que cette pathogénie, si évidente en pareil cas, ne doit pas être réservée aux ictéres typhiques et paratyphiques. Nous avons estimé que les ictères infectieux bénins, et notamment l'ictère catarrhal, que l'on s'est habitué à considérer comme dû à la propagation d'un catarrhe duodénal au cholédoque et même à la formation d'un bouchon muqueux dans le segment inférieur de ce conduit, ne sont également que l'expression d'une infection générale secondairement localisée au foie. Il nous a paru que c'est du côté du sang plutôt que du côté de l'intestin que doivent porter les investigations propres à élucider l'origine de ces ictéres.

Il existe d'abord toute une catégorie d'ictères qui méritent le nom d'*icteres secondaires*, parce qu'ils apparaissent nettement comme une complication survenant au cours d'une maladie septicémique déjà existante. Tels sont la plupart des cas d'ictéres typhiques ou paratyphiques auxquels nous avons déjà fait allusion et notamment nos deux observations personnelles où la jaunisse n'a guère été qu'un accident épisodique au milieu de symptômes généraux prédominants et plus durables.

L'ictère qui survient parfois chez les pneumoniques apparaît comme un autre exemple d'ictère secondaire à un état septicémique.

Brislow, J. Simon, Monneret, Bernheim la rattachaient à une inflammation hépatique se produisant sous l'influence de la même cause que la phlegmasie pulmonaire. Nous pouvons dire aujourd'hui que cet ictère relève d'une localisation au niveau du foie du diplocoque de Talamon-Frænkel apporté par la voie sanguine.

Avec M. P. Abrami, nous avons été frappés de la fréquence avec laquelle on isole le pneumocoque du sang des pneumoniques ictériques. Dans trois cas de pneumonies mortelles compliquées de jaunisse, non seulement l'hémoculture nous a montré la présence du pneumocoque dans le sang pendant la vie, mais encore nous avons constaté à l'autopsie l'existence de ce microbe dans la bile vésiculaire. Deux fois il était assez abondant dans la bile pour être décelé à l'examen direct. Dans les trois cas, la bile contenue dans la vésicule était décolorée et ne donnait pas la réaction de Gmelin. Les voies biliaires étaient absolument normales et perméables sur toute leur étendue; le foie présentait des lésions de cirrhose.

C'est donc à l'intérieur même du parenchyme hépatique que résidait la cause de la rétention. Ces constatations viennent à l'appui de l'opinion exprimée par MM. F. Widal et P. Abrami, et définitivement établie par la thèse de M. P. Abrami que l'ictère infectieux est avant tout fonction d'hépatite et non d'angiocholite. D'ailleurs des cas d'hépatite aiguë diffuse et même d'hépatite suppurée survenues au cours de la pneumonie ont été signalés par Talamon, Galliard, Marcel Labbé, Moutier, Desguins.

Ces lésions du parenchyme hépatique lui-même n'excluent pas la possibilité de lésions des voies biliaires chez les sujets atteints d'ictère pneumococcique. Ardin Delteil a trouvé dans un cas de l'angiocholite et de la périangiocholite, Quénu et Joltrain une cholécystite purulente à pneumocoques.

Il faut remarquer qu'au cours de la pneumonie l'ictère se montre presque toujours chez des sujets dont la cellule hépatique a été antérieurement lésée ; nos trois malades étaient des alcooliques avec cirrhose.

L'ictère de la pneumonie nous apparaît donc comme l'expression de la localisation hépatique de la pneumococcémie. Habituellement c'est au cours de la pneumococcémie avec manifestation pulmonaire antérieure ou concomitante que cette localisation se produit. Mais il faut se demander si, dans certains cas, le pneumocoque en circulation dans

le sang ne peut se fixer d'emblée et exclusivement sur le foie, comme il se fixe parfois sur le rein, les méninges, les articulations.

Cette hypothèse que nous avions formulée en 1910 a trouvé sa confirmation : nous avons eu l'occasion d'observer en 1917 un jeune soldat qui fut atteint de maladie fébrile à début brusque, compliquée quelques jours plus tard d'un ictère foncé avec décoloration des matières fécales. Pendant la phase fébrile préictérique, l'hémoculture donna un pneumocoque typique. A aucun moment on ne perçut chez ce sujet de symptômes thoraciques et l'ictère se prolongea quelques jours après la chute de la température.

Parmi les ictères *infectieux secondaires* à des états septicémiques, citons encore certains ictères observés au cours de streptococcémies, des staphylococcémies, des gonococcémies (Widal et Étienne May). Citons également les ictères des colibacillémies qui peuvent succéder à des infections urinaires, mais qui peuvent également compliquer des infections à point de départ intestinal, comme nous en avons rapporté deux cas avec le Prof. Widal et M. Brodin.

Dans tous ces ictères, les hémocultures ont fait la preuve d'un état septicémique précédant l'apparition de la détermination hépatique et il ne peut être question d'infection ascendante des voies biliaires.

Aux ictères secondaires, véritables complications apparaissant au cours d'états infectieux déterminés, on peut opposer les ictères infectieux bénins ou graves, maladies autonomes et dont l'étiologie est restée longtemps mystérieuse. C'est à propos de ces ictères, que l'on peut désigner sous le nom de *primitifs ou de protopathiques*, qu'on a surtout invoqué l'intervention d'un catarrhe duodénal propagé au cholédoque avec ou sans formation d'un bouchon muqueux. Nous avons défendu l'opinion que ces ictères, primitifs en apparence, reconnaissent en réalité pour cause, comme les ictères secondaires, une infection sanguine frappant secondairement le foie.

Les microorganismes qui provoquent ces ictères primitifs ne réalisent parfois, avant de léser la glande hépatique, qu'une bactériémie transitoire qui reste silencieuse ou ne provoque que des phénomènes morbides insignifiants : quelques frissons, un peu de céphalalgie et de courbature, un état de malaise général ; la jaunisse est le premier symptôme frappant.

D'autres fois, la septicémie est plus grave : elle s'affirme déjà par un

cortége symptomatique important avant l'apparition de troubles hépatiques. Tels se présentent les ictéres infectieux bénins à forme typhoïde, la maladie de Mathieu-Weil, certains ictères graves infectieux.

Depuis que l'hémoculture est entrée dans la pratique courante, certains ictères qui, autrefois, auraient pu être classés parmi les ictères primitifs ont pu être attribués à des infections microbiennes bien déterminées : tel le cas d'ictére pneumococcique sans pneumonie que nous avons cité plus haut; tel un autre cas que nous avons vu survenir aprés une streptococcémie bénigne; tels sont les deux cas observés avec le Prof. Widal et M. Brodin, et qui nous ont paru compliquer une colibacillémie à point de départ intestinal; tels sont enfin les ictéres infectieux d'origine éberthienne ou paratyphique.

Mais, à l'époque où nous avons publié ces recherches, la nature de la plupart de ces ictéres infectieux restait ignorée. Nous avions émis l'hypothése que les microbes du groupe coli-typhique, en raison de leur aptitude particulière à provoquer l'infection descendante de l'appareil hépato-biliaire étaient peut-être assez souvent les agents de ces ictères. Néanmoins, nous faisions observer qu'à part les cas exceptionnels que nous avons cités, les tentatives que nous avions faites chez un assez grand nombre d'ictériques pour déceler l'intervention de ces bacilles tant par l'hémoculture que par le séro-diagnostic étaient restées infructueuses.

La cause de ces échecs répétés nous apparaît nettement aujourd'hui. Une certaine catégorie de ces ictéres infectieux primitifs, en particulier les ictères infectieux à forme typhoïde, et surtout l'ictère infectieux à rechute, reconnaît comme agent spécifique le spirochète d'Inada et Ido et l'on est en droit de se demander si d'autres microorganismes analogues, encore ignorés, n'interviennent pas dans d'autres cas et notamment dans l'ictère catarrhal, si fréquent, si souvent épidémique et toujours si semblable à lui-même. On comprend qu'ici l'hémoculture ne puisse être d'aucun secours.

Quoi qu'il en soit, la découverte de la spirochétose d'Inada et Ido est venue apporter un nouvel et puissant argument à la théorie que nous avons soutenue de la nature hématogène des ictéres infectieux primitifs. Cette spirochétose est avant tout une infection sanguine dont l'agent spécifique peut être précocement décelé par inoculation du sang du malade à l'animal. Au cours de cette infection sanguine, le foie ne se

trouve lésé que secondairement d'une façon plus manifeste peut-être, mais au même titre que d'autres appareils tels que le rein et les méninges. Là aussi, comme dans les ictères secondaires aux maladies bactériennes banales, c'est l'examen du sang au moyen d'une technique spéciale qui permet de diagnostiquer la véritable nature de l'affection.

FIÈVRE TYPHOIDE
ET FIÈVRES PARATYPHOIDES

1. Valeur comparée du séro-diagnostic des fièvres typhoïde et parathyphoïdes chez les sujets vaccinés et chez les non-vaccinés contre la fièvre typhoïde.
En coll. avec M. A. Coyon. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1916, p. 1209.

L'énorme épidémie de fièvre typhoïde et de fièvres paratyphoïdes qui a éclaté dès les premiers mois de la grande guerre a suscité toute une série de travaux venus des laboratoires de l'armée et de l'intérieur, qui a paru remettre un instant en question la valeur de la séro-réaction de Widal. Certains auteurs ont cru pouvoir avancer qu'en raison de la présence de coagglutinines à côté de l'agglutinine spécifique dans le sérum des sujets atteints de fièvre typhoïde ou de paratyphus, la recherche de l'agglutination ne permettait pas en clinique de distinguer ces maladies l'une de l'autre et que seule l'hémoculture pouvait à ce point de vue donner une réponse satisfaisante.

Les mêmes auteurs s'étaient demandé si la pratique de la vaccination antityphoïdique introduite dans l'armée dès avant la guerre et poursuivie largement depuis le début de la campagne ne pourrait, elle aussi, fausser les résultats de l'agglutination; et ils avaient conclu par l'affirmative.

En ce qui concerne la possibilité de distinguer entre elles les fièvres typhoïdes et les fièvres parathyphoïdes au moyen du séro-diagnostic, l'observation de cas assez nombreux, avant la guerre, ne nous avait laissé aucun doute. Nous avions vu que dans les cas où il existait dans le sérum d'un malade des phénoménes de coagglutination, il suffisait de pousser,

avec chacun des trois bacilles typhiques, paratyphique A et paratyphique B, la recherche de l'agglutination au taux maximum, pour établir aisément la nature exacte de la maladie en cause et obtenir un résultant concordant avec celui de l'hémoculture.

Les travaux publiés pendant les premiers mois de la guerre nous avaient donc surpris ; dès que les circonstances nous le permirent, nous entreprîmes nous-même, avec M. A. Coyon, de nouvelles recherches sur ce point litigieux qui nous conduisirent aux conclusions suivantes :

Le séro-diagnostic microscopique avec mensuration du taux agglutinatif, suivant la méthode de Widal et Sicard, permet de distinguer très aisément entre elles les infections éberthiennes et paratyphiques A et B.

L'introduction de la vaccination antityphoïdique n'a diminué en rien la valeur de la réaction agglutinante appliquée au diagnostic des fièvres typhoïde et paratyphoïdes. Mais il est nécessaire de tenir compte chez les sujets vaccinés des notions qui vont suivre.

La vaccination antityphique laisse dans le sérum de certains individus des propriétés agglutinantes vis-à-vis du bacille d'Éberth pouvant atteindre longtemps après le taux de 1 pour 100 et même, exceptionnellement, de 1 pour 200. C'est seulement en face d'une agglutination dépassant nettement 1 pour 200 et en l'absence d'agglutination à un taux élevé des bacilles paratyphiques A et B qu'on est en droit de conclure à une fièvre typhoïde chez les vaccinés.

La persistance de l'agglutination chez les vaccinés n'entrave en rien le séro-diagnostic chez les sujets atteints de paratyphoïde A et B. Si l'agglutination vis-à-vis de ces microbes peut faire défaut au début de la maladie ou se montrer inférieure à l'agglutination du bacille d'Éberth, il suffit de répéter les prises de sang. Il vient un moment où l'agglutination spécifique se dégage nettement et se met d'accord avec les résultats de l'hémoculture. L'apparition de l'agglutination spécifique est souvent tardive dans les paratyphoïdes et particulièrement dans la paratyphoïde A : il faut la rechercher parfois après la disparition des phénomènes morbides généraux pour arriver à la mettre en lumière.

Si l'hémoculture est susceptible de donner une réponse plus précoce que le séro-diagnostic, elle n'est utilisable qu'à portée d'un laboratoire ; elle échoue quand la période septicémique de la maladie a pris fin ; cette période septicémique peut être courte dans les fièvres paratyphoïdes.

Il est donc important de savoir que le séro-diagnostic suffit à lui seul

pour faire le diagnostic des fièvres typhoïde et paratyphoïdes, soit qu'on soit dans l'impossibilité de faire une hémoculture, soit que l'hémoculture, pratiquée trop tardivement ait donné un résultat négatif.

2. **Pleurésie thyphoïdique.** En coll. avec le Prof. Widal. — *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1903, p. 1431.

3. **Les syndromes pulmonaires pseudo-tuberculeux au cours de la fièvre typhoïde et de fièvres paratyphoïdes.** En coll. avec M. P. N. Deschamps. — *La Presse Médicale*, 1921, n° 38, p. 373.

4. **Thyroïdite suppurée à bacille paratyphique A.** En coll. avec M. Taberlet. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1919, p. 513.

Les localisations pulmonaires du bacille typhique et des bacilles paratyphiques peuvent se traduire cliniquement par des symptômes identiques à ceux de la tuberculose granulique ou de la phtisie caséeuse à marche rapide. Cette similitude est parfois si complète que les observateurs les plus avertis sont amenés à formuler, sur le pronostic de ces accidents, des réserves que viennent heureusement démentir les examens de laboratoire et l'évolution ultérieure de la maladie.

C'est au Prof. Widal que nous devons d'avoir signalé l'intérêt de ce fait sur lequel il a insisté à plusieurs reprises. D'autres auteurs ont apporté des observations confirmatives que l'on trouve éparses dans la littérature médicale. Nous nous sommes nous-même trouvé en face de fièvres typhoïdes ou paratyphoïdes compliquées de localisations pulmonaires au cours desquelles la vraisemblance d'une pneumopathie bacillaire s'est imposée avec force à notre esprit. Il nous a donc paru intéressant de grouper les faits actuellement connus, d'exposer dans quelles circonstances et sous quel aspect se montrent ces syndromes pulmonaires pseudo-tuberculeux et d'indiquer comment on pourra en dépister la véritable nature.

La bronchite des typhiques peut, au début de la maladie surtout, prendre une telle intensité qu'elle domine la scène clinique, s'accompagne de dyspnée et de cyanose et évoque tout naturellement l'idée d'une phtisie aiguë granulique.

Nous avons vu, dans le Service du Prof. Letulle, une femme de 56 ans admise à l'hôpital pour une bronchite généralisée, avec une température de 40°, et présentant de telles crises de suffocation que seule la morphine à haute dose pouvait les soulager. La première impression fut qu'il s'agissait d'une axphyxie granulique aiguë de Graves; mais l'bémoculture donna un bacille d'Éberth, la bronchite s'atténua rapidement et la dothiénentérie évolua avec une remarquable bénignité.

Bien plus souvent que le broncho-typhus, ce sont les congestions pulmonaires des typhiques qui font penser à la tuberculose. Dans certains cas, malgré les analogies qui existent entre les deux infections, une erreur d'interprétation n'est guère possible. Chez un jeune homme, étudié par l'un de nous avec le Prof. Widal, la fièvre typhoïde avait débuté, quelques jours après une cure radicale de hernie, par une pleurésie gauche dont la nature éberthienne fut immédiatement établie par l'aspect de la formule cytologique et l'examen bactériologique du liquide pleural. Les éléments cellulaires présents dans le liquide pleural étaient surtout des cellules endothéliales isolées ou en placards, associées à un certain nombre de polynucléaires. L'ensemencement du liquide donna un bacille d'Éberth. Cet épanchement pleural se résorba rapidement et l'on perçut à la base du poumon un souffle tubaire intense, des râles humides et des gargouillements pendant la toux. Sans l'examen cytologique et bactériologique du liquide pleural on aurait pu se croire en face d'un vaste foyer de pneumonie caséeuse. Ces symptômes pulmonaires s'effacèrent eux-mêmes au bout de quelques jours, car c'est un caractère assez fréquent de ces fluxions pleuro-pulmonaires typhiques d'être soudaines dans leur apparition, fugaces et mobiles. Avant leur disparition deux ponctions de la base du poumon donnèrent pourtant quelques gouttes de sang dont on put isoler un bacille d'Éberth.

Les foyers congestifs typhiques ou paratyphiques peuvent être, dans certains cas, plus tenaces; la confusion avec la tuberculose est alors plus aisée. Le Prof. Widal en avait publié un cas semblable en 1891. Nous-même avons rapporté avec M. Taberlet l'histoire d'un malade atteint d'une fièvre continue d'abord, puis oscillante, s'accompagnant d'amaigrissement extrême, de pâleur très accentuée, de toux, d'expectoration et des signes stétboscopiques consistant en sibilances disséminées dans les deux côtés, foyers de râles sous-crépitants aux deux bases, particulièrement serrés à droite, et submatité au sommet gauche. La

longue persistance des accidents, les progrès de la cachexie imposèrent le diagnostic de tuberculose aiguë et le malade fut passé dans un service de bacillaires. C'est alors que survint chez lui un abcès thyroïdien dont l'incision entraîna la chute de la température en même temps que les signes respiratoires s'éteignaient graduellement. L'examen du pus thyroïdien donna un bacille paratyphique A; le sérum du malade se montra fortement agglutinant pour ce microbe. Il s'était agi d'un paratyphus A avec localisations pulmonaires particulièrement intenses, ayant simulé la tuberculose aiguë.

Les lésions pulmonaires des typhiques et des paratyphiques ne dépassent pas, en principe, le stade inflammatoire. Nous avons observé avec M. P.-N. Deschamps un cas de paratyphus A au cours duquel elles évoluèrent pourtant vers la suppuration et l'excavation du poumon, simulant une tuberculose cavitaire à marche rapide.

Il s'agit d'un homme de 24 ans, présentant des antécédents héréditaires tuberculeux, chez lequel un paratyphus A, démontré par les procédés de laboratoire et d'ailleurs cliniquement évident, s'accompagna dès le début de symptômes pulmonaires du côté gauche ayant tout d'abord simulé un épanchement pleural. Après près de deux mois d'évolution, alors que la température avait cessé d'être continue pour devenir oscillante, on vit l'expectoration du malade, jusque-là muqueuse et blanchâtre, devenir brusquement jaune, purulente, abondante, donnant l'impression d'une vomique. Puis des signes cavitaires se montrèrent dans la région du hile pulmonaire et l'examen radiologique démontra la présence d'une caverne à la partie moyenne du poumon. Les examens directs répétés et les inoculations au cobaye montrèrent l'absence constante de bacille de Koch dans les crachats et le malade guérit complètement et de son infection générale et de ses lésions pulmonaires.

On voit que les bacilles typhiques et paratyphiques sont capables, lorsqu'ils se localisent au poumon, de reproduire tous les aspects cliniques que réalise le bacille de Koch. Le diagnostic peut être d'autant plus difficile qu'assez souvent la tuberculose est capable d'emprunter pendant plus ou moins longtemps les traits d'une fièvre typhoïde avant de se traduire par l'éclosion d'une localisation portant l'empreinte de la bacillose : pneumopathie, pleurésie, péritonite, méningite. L'application des procédés de laboratoire, hémoculture, séro-diagnostic, recherche de

la leucocytose sanguine, permet de dépister assez aisément ces poussées évolutives de tuberculose. On peut être certain que si l'hémoculture pratiquée aussi près que possible du début reste stérile, si le séro-diagnostic plusieurs fois répété pendant la maladie demeure négatif avec les trois bacilles, on peut écarter l'hypothèse d'une dothiénentérie ou d'un paratyphus ; si, en même temps, l'examen hématologique montre l'absence d'hyperleucocytose, la maladie ne peut guère être dans nos climats qu'une tuberculose aiguë.

Alors même que l'on a affaire à une fièvre typhoïde ou paratyphoïde démontrée par l'hémoculture et le séro-diagnostic, l'apparition des symptômes pulmonaires que nous avons décrits incline trop souvent à penser qu'il s'agit peut-être d'une tuberculose développée au cours d'une fièvre typhoïde, car on a beaucoup répété que la fièvre typhoïde évoluant chez les tuberculeux latents favorise le développement d'une phtisie à marche rapide. La grande épidémie de la guerre récente a montré qu'au contraire la tuberculose ne se montre qu'exceptionnellement chez les typhiques et que les complications pulmonaires survenant au cours de cette maladie sont de même nature que l'infection générale elle-même.

Le procédé bactériologique de choix pour le diagnostic exact des pneumopathies de la typhoïde et des paratyphoïdes est la ponction du poumon qui peut donner quelques gouttes de sérosité sanglante contenant du bacille typhique ou paratyphique décelable par l'ensemencement. Occasionnellement on pourra examiner le liquide pleural au point de vue cytologique et bactériologique.

La culture des crachats est plus délicate en raison de la contamination constante du produit ensemencé par des germes multiples qui risquent de masquer l'agent spécifique. Le meilleur procédé, pour obtenir en pareil cas les bacilles typhique ou paratyphique, est d'ensemencer les crachats en *bile* où la multiplication de ces bacilles se fait avec une activité toute spéciale.

5. **Ophtalmoplégie bilatérale au cours d'une fièvre typhoïde.** En coll. avec MM. Ét. May et Collet. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1912, T. II, p. 697.

Une jeune fille de 18 ans fut prise, au cours d'une fièvre typhoïde évoluant depuis sept semaines, de céphalalgie, de photophobie, de troubles

psychiques, puis de symptôme de paralysie du moteur oculaire commun du côté droit. Cinq jours plus tard des phénomènes identiques se montrérent du côté de l'œil gauche. Entre temps on constatait l'apparition, au niveau des membres inférieurs, de douleurs spontanées, d'hyperesthésie des masses musculaires du mollet d'abolition des réflexes patellaires. La mort survint dix jours après le début de cet ensemble d'accidents; la malade avait présenté, deux jours avant sa mort, des troubles de la déglutition. Le liquide céphalo-rachidien était normal. L'autopsie ne put être faite. Nous pensons qu'il s'est agi là de polioencéphalite supérieure aiguë hémorragique.

6. **Méningite purulente à bacille d'Éberth. Début par symptômes d'otite aiguë.** En coll. avec M. E. Joltrain. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1912, t. II, p. 581.

Dans cette observation de méningite éberthienne que nous avons diagnostiquée avec M. Joltrain par la constatation du bacille typhique dans le sang et le liquide céphalo-rachidien purulent, le point un peu spécial, non mentionné jusqu'ici, est l'existence d'une douleur initiale au niveau de l'oreille gauche, avec écoulement d'un peu de sérosité jaunâtre par le conduit auditif externe, ayant fait porter le diagnostic d'otite. Dès le lendemain, cet écoulement avait cessé et nous n'avons pu l'étudier bactériologiquement; de plus, nous n'avons pas trouvé d'otite suppurée à l'autopsie. Y a-t-il eu réellement otite chez notre malade et cette otite s'est-elle compliquée secondairement de méningite? L'otite était-elle due au bacille typhique et représentait-elle la première manifestation de l'infection typhique? Nous ne saurions le dire, et il est plus vraisemblable qu'il s'est agi d'une localisation primitive de la septicémie éberthienne au niveau des méninges, d'un méningo-typhus.

Cette observation a été pour nous l'occasion de pratiquer, indépendamment de l'examen bactériologique, l'étude de quelques réactions humorales. Le sérum sanguin, au 5e jour de la maladie, agglutinait à 1 pour 50, et la réaction de fixation, recherchée suivant la technique de Widal et Le Sourd, s'y montrait nettement positive. Fait plus intéressant : le liquide céphalo-rachidien, à la même date, agglutinait à 1 pour 20 le bacille du laboratoire et la réaction de fixation y était également positive. Deux jours plus tard, le liquide céphalo-rachidien agglutinait très rapi-

dement le bacille du laboratoire à 1 pour 20 et le bacille isolé du malade lui-même à 1 pour 50.

La présence de ces réactions humorales dans le liquide céphalo-rachidien est exceptionnelle au cours de la fièvre typhoïde et semble être inséparable de lésions méningées. Widal et Sicard ont, en effet, établi que, même en cas de pouvoir agglutinant très élevé du sérum sanguin, le liquide céphalo-rachidien ne contient pas d'agglutinine. Seuls Claret et Lyon-Caen d'une part, Bergé et Weissenbach d'autre part, ont constaté le pouvoir agglutinant du liquide céphalo-rachidien dans deux cas de méningite typhique. Dans leurs observations, comme dans la nôtre, le taux de l'agglutination du liquide céphalo-rachidien était notablement inférieur à celui du sérum.

Quant à la réaction de fixation, seuls, avant nous, Bergé et Weissenbach avaient pensé à la rechercher dans le liquide céphalo-rachidien au cours de la méningite éberthienne : ils ont noté l'existence d'une sensibilisatrice spécifique, avant l'apparition dans le liquide de la réaction agglutinante, et cette sensibilisatrice y persistait encore quelque temps pendant la convalescence, après la disparition du pouvoir agglutinant. D'après les travaux de Ciuca, la sensibilisatrice spécifique fait absolument défaut dans le liquide céphalo rachidien normal des typhiques. M. Joltrain a pratiqué la même recherche chez 4 typhiques sans méningite et a obtenu un résultat identique.

On peut donc admettre que l'existence dans le liquide céphalo-rachidien de propriétés agglutinantes vis-à-vis du bacille d'Èberth et d'une réaction de fixation positive vis-à-vis de l'antigène typhique permet de reconnaître, en même temps que l'origine éberthienne de l'affection, l'existence d'une altération des méninges.

7. **Endocardite végétante apexienne de nature éberthienne.** En coll. avec MM. P.-N. Deschamps et Étienne Bernard. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1925, p. 1113.

C'est un fait bien connu qu'il est rare de découvrir à l'autopsie des typhiques des lésions d'endocardite récente. La chose est d'autant plus curieuse que la fièvre typhoïde est par excellence une septicémie et qu'il est peu de maladies où l'on voit l'agent pathogène rester présent dans la circulation pendant un temps aussi prolongé. C'est pourquoi nous avons

saisi l'occasion de publier un cas d'endocardite typhoïdique et d'en préciser les caractères.

Il s'agit d'une femme présentant une fièvre typhoïde reconnaissable aux taches rosées lenticulaires très nettes et à la splénomégalie, mais ayant débuté brusquement et dont la courbe thermique évoluait sous une forme de grands accès fébriles irréguliers, avec frisson initial intense, chaleur et sueurs terminales. Au cours d'un de ces accès fébriles l'hémoculture donna un bacille d'Éberth à l'état de pureté, et malgré l'aspect spécial de la fièvre, l'intervention d'un bacille pyogène surajouté nous parut devoir être écartée en raison de l'absence complète d'hyperleucocytose sanguine : pendant le frisson la leucocytose s'abaissait à 1200 éléments par mmc. pour remonter seulement à 4000 quelques heures plus tard, en pleine poussée thermique, avec une polynucléose allant entre 72 et 78 0/0.

La mort survint au bout d'un mois et demi de maladie aprés que la patiente eut présenté pendant les derniers jours des symptômes de gangrène par oblitération artérielle des deux membres inférieurs. L'autopsie révéla l'existence d'une endocardite apexienne avec énorme végétation friable, bourgeonnant dans la cavité ventriculaire gauche. De plus les deux reins et la rate étaient le siège de nombreux infarctus et les deux artères fémorales étaient oblitérées par un caillot. L'examen histobactériologique de la végétation endocarditique et des artères oblitérées révéla la présence de bâtonnets Gram-négatifs ayant l'aspect morphologique du bacille d'Éberth à l'exclusion de tout autre genre. L'intestin ne présentait aucune lésion.

Il ressort clairement de cette observation que, malgré l'absence compléte de symptômes appréciables à l'examen stéthoscopique du cœur, c'est la complication endocarditique, sans doute précoce, qui a déterminé l'allure clinique très particuliére de la septicémie éberthienne et qui a entraîné la mort.

MM. Caussade et le Rasle ont consacré, en Juillet 1924, un trés intéressant travail à l'étude des grands accés fébriles à type paludéen au décours de la fiévre typhoïde. Ils en ont rapporté deux observations personnelles et ont cité d'autres faits dus à Bouveret, à Jacquemin et à Pourtié. L'étude trés sagace qu'ont faite MM. Caussade et le Rasle de ces grands accès fébriles, qui ne relèvent ni d'une cholécystite, ni d'une pyélonéphrite, ni du paludisme, ni de la mélitococcie, les conduit à la

conclusion que leur pronostic est bénin. Mais il faut avouer que certaines des observations citées par ces auteurs rappellent singulièrement celle de notre malade, la terminaison fatale mise à part. Il est permis de se demander si, parfois, ces grands accès pseudo-palustres survenant au décours de la fièvre typhoïde n'ont pas pour substratum anatomique une endocardite éberthienne latente, peut-être apexienne ou pariétale. Dans notre cas, la lésion cardiaque a été profonde et tenace ; une grosse végétation profondément implantée par un pédicule déjà fibreux jusque dans la myocarde de la pointe du cœur et bourgeonnant largement dans la cavité du ventricule gauche semble avoir entraîné la mort plus par suite des phénomènes mécaniques en rapport avec le nombre et le volume des embolies viscérales et périphériques qu'en raison des phénomènes d'infection générale. Cette endocardite dans sa partie profonde était déjà en voie d'organisation. Il est facile d'imaginer qu'une lésion moins étendue et moins emboligène soit capable de se cicatriser complètement sans entraîner les complications qui ont été fatales dans notre cas. Peut-être certains accès fébriles répétés, survenant au décours de la fièvre typhoïde et aboutissant finalement à la guérison, relèvent-ils de cette pathogénie.

8. **Syndrome aigu d'hypertension artérielle au cours d'une fièvre typhoïde.** En coll. avec M. Piédelièvre. — *Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1921, p. 797.

Chez un homme, au troisième septénaire d'une fièvre typhoïde de moyenne intensité survint brusquement une crise polyurique ; le taux des urines, qui oscillait entre 1 litre et 1 lit. 500 par vingt-quatre heures, s'éleva à 3 lit. 500 ; on remarqua que le pouls, jusque-là dépressible et nettement dicrote, était devenu dur, tendu et que le dicrotisme avait disparu. La mesure de la tension artérielle au sphygmomanomètre de Pachon donna Ma 21, ma 11, chiffre remarquablement élevé, si l'on songe que, dans la dothiénentérie, l'hypotension artérielle est de règle.

L'après-midi du même jour se produisit une abondante épistaxis, puis une hémorragie intestinale. L'apparition de ces phénomènes fut le signal d'une aggravation de la maladie ; la température s'éleva, les hémorragies se répétèrent, le délire s'installa au milieu d'un syndrome ataxo-adynamique. Puis survinrent des complications pulmonaires qui emportèrent finalement le malade.

La possibilité de poussées d'hypertension artérielle au cours de la fièvre typhoïde a été mise en lumière en 1900 par P. Teissier, et il a le premier insisté sur les rapports qui existent entre elles et les hémorragies intestinales. Il a toutefois rappelé qu'un des symptômes de ces poussées hypertensives, la disparition du dicrotisme du pouls, avait été signalée en 1891 par Bouchard et que celui-ci l'avait notée comme un présage d'hémorragie intestinale. Cette disparition du dicrotisme du pouls s'est montrée chez notre malade avec la plus grande netteté.

Après lui, Crile, Carrière et Dancourt, Huchard et Amblard, Barach, Olmer et Roger Voisin ont apporté des observations qui viennent à l'appui des constatations de P. Teissier et qui toutes confirment la fâcheuse signification pronostique qui s'attache à une subite élévation de la tension artérielle dans la fièvre typhoïde. L'hypertension artérielle n'annonce pas seulement l'hémorragie intestinale ; elle peut être le symptôme précurseur ou initial d'une perforation, d'une localisation pulmonaire et même du délire. Ces deux dernières complications se sont justement présentées chez notre malade.

Deux symptômes, que nous n'avons pu relever chez aucun des auteurs que nous venons de mentionner, ont tenu une place importante dans notre observation et ont achevé de caractériser la crise d'hypertension artérielle : ce sont la *polyurie* et les *épitaxis*.

La polyurie, à 3 l. 500 le premier jour, à 2 l. 500 le deuxième jour, a été le premier phénomène qui a attiré notre attention. Cette polyurie claire, qui ne répondait pas à une ingestion plus considérable de boissons et qui, loin de se montrer comme un présage favorable, coïncidait au contraire manifestement avec une aggravation de l'état général, nous a fait, en même temps que les modifications du caractère du pouls, soupçonner l'hypertension que le sphygmomanomètre nous a tout de suite révélée. L'apparition subite de cette polyurie a la valeur d'une véritable expérience établissant l'influence exercée par l'état de la pression artérielle sur la fonction rénale.

La production d'épistaxis n'a pas non plus été mentionnée par les auteurs cités plus haut. Elles nous paraissent avoir été, chez notre malade, sous la dépendance des poussées hypertensives, d'autant plus qu'il n'avait, à aucun moment, saigné du nez depuis le début de sa diothiénentbérie. Ces épistaxis ont été du reste extrêmement abondantes et ont, avec les hémorragies intestinales, contribué à la décbéance de l'état général.

Ajoutons que ce malade était syphilitique et que l'autopsie ne nous a montré rien de plus que ce qu'on constate habituellement dans la fièvre typhoïde.

Nous avons tenu à mettre en lumière la valeur clinique de la *polyurie* et des *épitaxis* : ces deux symptômes joints aux phénomènes antérieurement connus, les modifications du caractère du pouls et les hémorragies intestinales, constituent un syndrome permettant d'affirmer, même sans le secours du sphygmomanomètre, l'existence d'une crise d'hypertension artérielle avec toutes les conséquences redoutables qu'elle comporte au cours d'une fièvre typhoïde.

9. **Les vaccinations préventives.** — *Progrès Médical*, 1913, n° 44.

10. **Prophylaxie et traitement de la fièvre typhoïde.** — *Le Médecin Français*, 1920, n° 11, p. 205.

Dans un article consacré à l'étude des vaccinations préventives, nous nous sommes attaché à mettre surtout en lumière les résultats qu'on pouvait attendre de la vaccination antityphique, en relatant en détail les résultats déjà obtenus tant en France que dans les pays étrangers. Au lendemain de la guerre, nous avons exposé, surtout à l'usage des médecins d'Alsace-Lorraine, les services immenses qu'avait rendus à l'armée française la pratique de la vaccination antityphique et antiparatyphique en nous fondant d'une part sur les statistiques officielles et d'autre part sur les faits dont nous avions été témoins pendant notre séjour aux armées.

SEPTICÉMIES COLIBACILLAIRES

1. **Septicémies colibacillaires.** En coll. avec le Prof. Widal. — *Gazette des Hôpitaux*, 1904.

2. **Quatre cas de septicémies colibacillaires.** En coll. avec le Prof. Widal et P. Brodin. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1920, p. 963.

3. **Colibacillose.** En coll. avec le Prof. Widal. — *Nouveau traité de médecine*, fasc. III. Paris, 1921.

Les connaissances sur les infections générales colibacillaires, sur les colibacilloses, suivant le terme créé par le Prof. Gilbert, se sont singulièrement précisées depuis que l'hémoculture permet de les diagnostiquer avec certitude, écartant les erreurs qui provenaient autrefois des ensemencements pratiqués *post mortem*. Aux quatre observations rapportées dans notre thèse, dont trois avaient fait l'objet d'un travail publié avec le Prof. Widal en 1904, à quatre observations ultérieures publiées en 1920, avec le Prof. Widal et M. Brodin, nous avons adjoint, pour donner une description didactique des septicémies colibacillaires, toute une série de cas que nous avons trouvés épars dans la littérature médicale française et étrangère et qui tous présentaient la garantie de la découverte du colibacille dans le sang pendant la vie. Ces observations sont maintenant suffisamment nombreuses pour constituer un ensemble d'où l'on peut dégager les différents aspects cliniques de ces septicémies. Ces aspects varient suivant le siège et la gravité de la lésion colibacillaire initiale, suivant aussi qu'il se produit ou qu'il ne se produit pas de localisations secondaires, pouvant elles-mêmes, à un moment donné, dominer la scène morbide. Les infections sanguines

dues au colibacille affectent trés fréquemment l'allure des grandes pyohémics chirurgicales ; mais elles peuvent, dans certaines circonstances, rappeler une fièvre typhoïde ou paratyphoïde. Ce n'est pas un des côtés les moins curieux de l'histoire du colibacille que cette aptitude pathogène qui le rapproche des autres bacilles du groupe coli-typhique. Sous tous leurs aspects, les infections colibacillaires intéressent le médecin et le chirurgien. Leur fréquence est considérable, leur polymorphisme quelquefois déconcertant. Il est bon d'être instruit des différentes formes qu'elles peuvent prendre, ainsi que des moyens de les diagnostiquer. On peut dire, avec juste raison, qu'il n'y a pas un, mais des colibacilles. A côté du colibacille légitime, idéal, à côté des colibacilles plus ou moins passagèrement atypiques, les paracolibacilles ou colibacilles définitivement atypiques forment un groupe bigarré, dont certains échantillons s'écartent très peu du type normal, tandis que d'autres s'en éloignent par l'absence d'un ou de plusieurs caractéres importants et se rapprochent davantage du bacille d'Éberth ou des bacilles paratyphiques. Parmi les cas que nous avons observés personnellement et parmi ceux que nous avons relevés dans la littérature, il en est plusieurs où c'est un colibacille atypique qui a été isolé du sang par hémoculture. Les caractères cliniques des infections à colibacilles atypiques, pas plus que leurs points de départ, ne diffèrent pas de ceux des colibacilles typiques.

Le colibacille n'est l'agent spécifique d'aucune maladie déterminée ; mais il est l'agent de toute une série d'états morbides d'aspects divers et diversement localisés. En raison de son aptitude à envahir l'ensemble des tissus et particuliérement les viscéres abdominaux presque immédiatement après la mort, parfois même peut-être pendant l'agonie, en raison aussi de sa vitalité exubérante dans les milieux de culture, le colibacille entrave, à l'autopsie, la recherche et l'isolement d'autres bactéries qui, avant la mort, existaient seules dans certains foyers morbides inflammatoires ou suppurés. Les exemples abondent où des erreurs de cette sorte ont été commises. On ne peut les éviter que grâce à une technique très minutieuse. C'est ainsi que nous-même, chez un typhique dont l'hémoculture nous avait donné pendant la vie un bacille d'Éberth à l'état de pureté, avons trouvé à l'autopsie des abcés miliaires du rein, dont le pus nous a donné, au milieu d'innombrables colonies de colibacilles, deux petites colonies seulement de bacilles typhiques.

On n'est donc autorisé, en clinique, à porter le diagnostic d'infection colibacillaire qu'après isolement du colibacille chez l'individu vivant. Depuis longtemps les prélèvements aseptiques pratiqués au cours des interventions chirurgicales et les ponctions exploratrices avaient mis hors de doute les aptitudes pathogènes du colibacille, que l'hémoculture est venue confirmer.

Exceptionnellement, les infections colibacillaires semblent pouvoir être *exogènes*, c'est-à-dire dues à des colibacilles venus de l'extérieur, par exemple à l'occcasion de toxi-infections alimentaires par les pâtés, les saucisses, et aussi par les huîtres, et même par le transport de malades à malades de colibacilles virulents.

Dans l'immense majorité des cas, les infections colibacillaires sont d'origine *endogène*. Un colibacille saprophyte devient subitement pathogène pour un individu qui l'a jusque-là hébergé sans inconvénients. Cette exaltation de la virulence du germe est très fréquemment en rapport avec des altérations anatomiques ou des troubles fonctionnels soit des organes où le colibacille végète à l'état normal, soit de ceux où il peut facilement pénétrer. Tantôt le colibacille intervient seul et reste seul en cause; tantôt il profite des délabrements provoqués déjà par d'autres germes et, en raison de sa rapide multiplication, il prend une importance considérable dans le développement ultérieur des accidents.

Le colibacille, pour envahir la circulation et provoquer des septicémies et des pyohémies, peut partir de l'intestin, dont il est le commensal ordinaire. Son rôle dans la pathogénie des entérites banales, qui sont souvent à la base de ces infections sanguines, est obscur; il est très vraisemblable qu'il n'exalte sa virulence dans la cavité intestinale que consécutivement à la suite de lésions de la muqueuse intestinale, provoquées elles-mêmes par des poisons résultant d'une alimentation vicieuse. Il est probable qu'un grand nombre d'appendicites sont dues à des microbes apportés par voie circulatoire; même il est à peu prés démontré aussi qu'en pareil cas le colibacille venu de l'intestin peut envahir secondairement les tissus enflammés ou nécrosés et intervenir seul ou associé aux anaérobies dans la genèse des suppurations périappendiculaires. On le trouve souvent dans les pylépblébites et les suppurations à distance, à point de départ appendiculaire; c'est lui qu'on isole fréquemment du sang, comme nous le verrons au cours des septicémies consécutives à des appendicites.

On sait le rôle que joue le colibacille dans l'infection ascendante des voies biliaires consécutives à la lithiase et à toutes les affections entravant le cours de la bile. Là est un autre point de départ de septicémie. De même, les suppurations des voies urinaires, presque toujours dues au colibacille, ont fourni un nombre important d'observations de septicémies et de pyohémies colibacillaires, démontrées par l'hémoculture.

Les infections des voies génitales de la femme viennent ensuite. Enfin, il n'est pas jusqu'aux plaies cutanées qui ne puissent être l'origine d'une pénétration des colibacilles dans la circulation sanguine ; ce sont presque exclusivement les plaies siégeant dans la région ano-génitale.

Les septicémies et les pyohémies d'origine intestinale ont été notées avec une certaine fréquence chez les nourrissons atteints de gastro-entérites. Chez l'adulte, elles semblent plus rares, mais se traduisent par une symptomatologie plus nette. Le colibacille peut envahir la circulation sanguine à la suite de lésions intestinales localisées, mais graves, s'accompagnant souvent de suppurations et de thromboses veineuses de voisinage ; c'est ce qui se passe dans l'appendicite. D'autres fois, la colibacillémie se rattache à des phénomènes d'entérite plus diffus, plus superficiels et plus bénins.

Les colibacillémies d'origine appendiculaire évoluent généralement sous l'aspect d'une grande pyohémie, caractérisée par une fièvre irrégulière, entrecoupée de grands frissons annonçant des exacerbations thermiques, qui dépassent souvent 41°. Bientôt le foie devient gros et douloureux, et l'on voit survenir un ictère intense. Puis se montrent des épanchements pleuraux, des foyers broncho-pneumoniques, et la mort survient dans le marasme. L'autopsie montre des thromboses des veines mésentériques, de la pyléphlébite, des foyers suppurés intra-hépatiques, sous-phréniques pleuraux, pulmonaires.

Les septicémies colibacillaires consécutives à des entérites diffuses, que nous nous sommes attaché tout particulièrement à étudier, sont plus intéressantes pour le médecin et leur diagnostic est entouré de difficultés.

Dans certains cas le début est brusque, marqué par des douleurs abdominales, des vomissements, de la diarrhée qui peuvent céder rapidement ou persister pendant plusieurs jours. En même temps surviennent des frissons ; la température s'élève à 39° ou 40°. Il y a de la céphalalgie et de l'insomnie. On trouve à l'examen physique du météorisme, de la

douleur à la pression de l'abdomen; de la tuméfaction de la rate; la langue est humide et saburrale; les urines contiennent un peu d'albumine. La température s'abaisse aux environs du 7e jour et peut être revenue à la normale le 9e ou le 10e jour. Tel était le tableau clinique chez deux malades dont nous avons rapporté l'histoire avec le Prof. Widal et que nous avons retrouvé dans les observations de Wiens, de Jacob, de Brian, de Rathery, Ambard, Vansteenberghe et Michel, et d'Étienne.

Dans d'autres cas à terminaison également favorable, le début est insidieux, marqué par des phénomènes abdominaux vagues, par des crises de diarrhée intermittente, par de la fatigue, de l'anorexie, de l'amaigrissement. Puis surviennent des frissons et la fièvre s'installe, atteignant et dépassant 39°; le pouls se maintient entre 90 et 100. En même temps on peut noter de la céphalalgie, de l'insomnie, de la bronchite, de la tuméfaction splénique et de la stupeur. La fièvre reste élevée et continue pendant 15 jours à 3 semaines et finit par s'abaisser en lysis.

Le colibacille peut donc réaliser des états septicémiques rappelant de plus ou moins près la fièvre typhoïde. Nous en avons, avec le Prof. Widal et M. Brodin, rapporté un cas typique; d'autres ont été observés par Wiens, Buxton et Schottmüller.

Les septicémies colibacillaires revêtant cette forme clinique peuvent d'ailleurs être extrêmement graves, particulièrement chez les sujets présentant une tare organique antérieure. Une femme, âgée, atteinte de tuberculose, que nous avons suivie avec le Prof. Widal, a succombé au 6e jour d'une telle septicémie au milieu de phénomènes ataxo-adynamiques. Il en a été de même chez des patients de Wiens et d'Alessandri.

Enfin les septicémies colibacillaires, d'origine intestinale, peuvent, au lieu d'évoluer sous l'aspect de maladies générales sans déterminations organiques particulières, se présenter sous formes d'ictères infectieux, de pyélonéphrites, de méningites, la localisation secondaire de la bactériémie dominant la scène clinique.

Les paracolibacilles peuvent réaliser des infections générales à point de départ intestinal en tous points semblables à celles que nous venons de décrire.

Les infections générales à point de départ biliaire et urinaire sont bien connues depuis longtemps; l'hémoculture n'a fait que confirmer leur existence. Mais nous avons, avec le Prof. Widal, rapporté la

première observation incontestable de colibacillémie d'origine utérine publiée en France.

Il s'agissait d'une femme enceinte de 6 mois qui fit un avortement; presque immédiatement après elle fut prise de fièvre, puis de phénomènes méningés auxquels elle succomba au bout de 4 jours.

Varnier a dans son livre sur « l'Obstétrique journalière » consacré à l'infection puerpérale colibacillaire un chapitre remarquable où, passant en revue toutes les observations publiées, il arrive à cette conclusion que, dans aucun des cas rapportés, la porte d'entrée utérine ne lui paraît démontrée. Il s'agissait plutôt d'infections à point de départ intestinal survenues après l'accouchement.

Notre observation n'est pas passible de ce reproche. Tout d'abord le colibacille avait été isolé, pendant la vie, du sang et du liquide céphalo-rachidien purulent; et quant au point de départ utérin de la septicémie, nous pouvons fournir sur lui des preuves d'ordre anatomo-pathologique et d'ordre bactériologique.

Les coupes de l'utérus prélevé immédiatement après la mort ont montré la présence dans le magma putrilagineux de l'endomètre de nombreux bâtonnets gram-négatifs. Ces bâtonnets, associés à d'autres microbes dans les couches superficielles du putrilage, se trouvaient seuls dans les couches profondes; on les voyait pénétrer en grande quantité et à l'exclusion de tout autre germe, notamment du streptocoque, à travers les espaces lymphatiques du muscle utérin jusque dans les sinus veineux.

De plus, à l'autopsie, nous n'avons pas trouvé la plus petite lésion de l'intestin, des voies biliaires ou des voies urinaires pouvant être incriminée comme point de départ de l'infection.

L'ensemencement de trois points différents de l'utérus a donné un colibacille en culture pure.

Nous avons cherché à établir que le colibacille du sang et des méninges était bien le même que celui de l'utérus. Le sang de la malade, en raison sans doute de la rapidité de l'évolution de l'infection, était dénué de propriétés agglutinantes. Mais le sérum d'un lapin préparé au moyen d'une série d'injections sous-cutanées du colibacille isolé du sang se montra bientôt doué de propriétés agglutinantes identiques vis-à-vis du colibacille du sang, des méninges et, chose curieuse, d'une seule des six souches de colibacilles que nous avions isolées de l'utérus.

De cette observation et de deux autres suivies ultérieurement avec le

Prof. Widal et M. Brodin, ainsi que de nouveaux cas publiés par d'autres auteurs, nous avons dégagé quelques particularités des colibacillémies d'origine puerpérale. C'est en premier lieu la précocité de leur début après l'accouchement ou l'avortement; dans certains cas le frisson initial s'est montré dans les premières 24 heures. La température prend une marche irrégulière, coupée d'accès fébriles avec grands frissons et ceux-ci ont en pareil cas une intensité toute particulière. Ceci mis à part, l'aspect clinique des accidents ne diffère pas sensiblement de la fièvre puerpérale classique due au streptocoque. La durée de la maladie est variable; dans certains cas, la température oscille pendant plusieurs semaines avant que l'infection se termine par la guérison ou par la mort. Celle-ci a été provoquée par une méningite dans un de nos cas et dans un cas de Braillon et Merle. La mort est survenue dans prés de la moitié des cas.

Parmi les localisations secondaires du colibacille nous avons particulièrement attiré l'attention sur la localisation hépatique. Apporté au foie par la voie circulatoire le colibacille y détermine sans doute des lésions parenchymateuses. Parfois le point de départ de la colibacillémie démontre que le bacille a pu parvenir au foie par voie artérielle; dans d'autres cas il est possible que le colibacille venu de l'intestin emprunte la circulation porte et se localise d'emblée sur le foie. Dans un cas comme dans l'autre, l'atteinte hépatique se traduit en clinique par un ictère infectieux bénin ou grave.

Les ictères consécutifs aux infections générales parties des voies urinaires sont bien connus. Plus intéressants sont les faits où l'épisode hépatique domine toute l'évolution clinique : il s'agit alors d'*ictères infectieux protopathiques* où l'hémoculture démontre la nature colibacillaire. Le plus souvent l'apparition de la jaunisse est précédée de troubles gastro-intestinaux permettant de supposer que l'intestin a été le point de départ de l'infection; plus rarement l'ictère se montre d'emblée, précédé à peine de quelques symptômes généraux sans qu'on sache de quel point de l'économie est parti le colibacille.

Comme nous l'avons pu observer avec le Prof. Widal et M. Brodin, l'ictère infectieux colibacillaire, toujours fébrile au moins à son début, peut affecter l'allure d'un simple ictère catarrhal; parfois il peut réaliser le tableau de l'ictère infectieux à forme typhoïde et peut se compliquer d'hémorragies multiples et de paralysies tardives.

Nous avons insisté déjà ailleurs sur l'extrême fréquence de l'élimination du colibacille par le rein au cours des septicémies colibacillaires et particulièrement des septicémies d'origine intestinale, d'où la possibilité de pyélonéphrites descendantes, autre localisation secondaire très importante et très commune des colibacillémies.

Le colibacille n'étant l'agent spécifique d'aucune maladie déterminée et n'engendrant aucun symptôme ou groupe de symptômes qui lui soit propre, il résulte que le diagnostic précis des infections colibacillaires repose entièrement sur l'examen bactériologique. Pourtant, en face d'accidents septicémiques à point de départ biliaire, urinaire, appendiculaire se traduisant par une fièvre rémittente, intermittente ou même continue, avec grands frissons marquant des poussées thermiques extrêmement élevées, on est en droit de soupçonner très fortement son intervention : l'apparition d'*herpes* en pareil cas est en faveur du colibacille.

Le colibacille n'intervient au contraire que rarement dans les infections d'origine utérine et les symptômes qu'il détermine alors diffèrent trop peu de ceux que provoque le streptocoque, agent ordinaire de ces infections, pour que le diagnostic de colibacillose puerpérale puisse être posé par les seuls procédés cliniques.

Quant aux colibacillémies secondaires à des poussées d'entérite plus ou moins nettes et évoluant avec une courbe fébrile continue, leur ressemblance avec les fièvres typhoïde et paratyphoïdes est également trop étroite pour qu'on puisse les en distinguer d'après les seuls symptômes observés.

Le seul moyen de démontrer l'origine colibacillaire d'une infection générale consiste donc à isoler le colibacille pendant la vie, soit d'un foyer métastatique ou suppuré, soit du sang circulant. L'hémoculture, lorsqu'il s'agit d'une infection à température continue, doit être pratiquée d'une façon aussi précoce que possible et les faits que nous avons personnellement observés montrent qu'elle peut donner des résultats même quand la température n'est pas très élevée. Lorsque la fièvre affecte le type rémittent ou intermittent, c'est au moment des ascensions thermiques qu'il faut prélever le sang.

Il n'y a rien à attendre de la méthode du séro-diagnostic pour le diagnostic des infections à colibacille. Parfois on voit les sujets infectés agglutiner à un taux très élevé le colibacille isolé de leur propre sang : avec le Prof. Widal et M. Brodin nous avons vu le sérum d'un sujet

agglutiner le colibacille provenant de son hémoculture au taux de 1 pour 3000. Malheureusement il s'agit là d'une agglutination étroitement spécifique, exercée par le sérum d'un sujet infecté envers le microbe qui l'infecte et aucunement envers un colibacille quelconque conservé au laboratoire comme on conserve une souche de bacille d'Éberth. De plus il ne faut pas oublier que le sérum de sujets en pleine santé se montre parfois doué de propriétés agglutinantes vis-à-vis de certains colibacilles.

SEPTICÉMIES PNEUMOCOCCIQUES

ORIGINE SANGUINE DE LA PNEUMONIE

I. Pneumococcémie avec localisation pulmonaire tardive. Origine sanguine de la pneumonie franche aiguë. En coll. avec MM. Abrami et Joltrain. — *Gazette des Hôpitaux*, 1908, p. 1323.

On admet en général, pour expliquer l'apparition de la pneumonie, que le pneumocoque, présent dans la bouche et le pharynx, descend le long de l'arbre bronchique et pénètre jusqu'à l'alvéole pulmonaire dont il détermine l'inflammation. L'observation de deux malades que nous avons pu étudier complètement au point de vue clinique et au point de vue bactériologique nous a déterminé à admettre, avec MM. P. Abrami et E. Joltrain, une autre conception pathogénique de la pneumonie franche aiguë.

Les accidents présentés par ces deux malades ont consisté en une première période de fièvre, avec état infectieux rappelant en tous points une fièvre typhoïde, sans localisation viscérale. Dans les deux cas l'hémoculture pratiquée pendant cette période a donné du pneumocoque à l'état de pureté et le séro-diagnostic s'est montré négatif. Au bout de dix jours de cette évolution les malades ont ressenti brusquement un point de côté; puis des signes stéthoscopiques de pneumonie ont fait leur apparition. Dans l'un et l'autre cas, la pneumonie a évolué pendant les neuf jours qui ont suivi l'apparition du point de côté de la façon la plus classique, puis la défervescence s'est faite normalement.

Aprés l'apparition des signes pulmonaires, l'hémoculture est restée négative.

Chez ces deux malades, l'apparition de la phlegmasie pulmonaire a donc été précédée d'une phase de septicémie pneumococcique ayant duré dix jours. Il ne nous paraît pas douteux qu'ici la pneumonie doit être considérée comme une localisation secondaire du diplocoque de Talamon-Frænkel apporté au poumon par voie sanguine. Nous pensons même que cela n'est pas un cas particulier et que dans la pneumonie c'est par voie circulatoire que se fait l'infection du poumon. Seulement, habituellement, la phase septicémique initiale est très courte ou absolument silencieuse, si bien qu'elle passe complétement inaperçue et que les phénomènes respiratoires sont les premiers cliniquement appréciables.

Indépendamment de nos observations où la septicémie initiale, anormalement prolongée, a pu être facilement surprise, divers faits plaident en faveur de la conception pathogénique que nous proposons. Ce sont les cas bien connus où diverses localisations du pneumocoque, évidemment d'ordre septicémique (arthrites, myosites), ont précédé l'apparition de la pneumonie ; c'est la localisation si spéciale des lésions pulmonaires, frappant uniquement les alvéoles, et respectant les bronches; c'est enfin la pneumonie du fœtus, dans laquelle la nature hématogéne de la phlegmasie pulmonaire est indiscutable.

Quant au point de pénétration du pneumocoque, nous pensons qu'il faut le chercher au niveau du pharynx : l'existence d'angines précédant la pneumonie n'est pas trés rare. Les troubles gastro-intestinaux qu'invoquent certains auteurs en faveur de l'origine intestinale de la pneumonie (Calmette, Vanteensberghe et Grysez, Antonucci, Marchisio) nous paraissent être, non la cause, mais la conséquence de la septicémie pneumococcique.

La pneumonie n'est donc autre chose que la localisation la plus habituelle de la maladie générale provoquée chez l'homme par le diplocoque de Talamon-Frænkel. C'est par voie circulatoire que ce germe arrive à l'alvéole pulmonaire et non par voie respiratoire, comme le veut la théorie classique.

La phase de septicémie précédant la localisation pulmonaire est en général trés courte et inappréciable en clinique. Cependant dans certains cas, comme ceux que nous avons rapportés, elle se traduit par des symptômes généraux assez graves pour simuler la fiévre typhoïde et peut

être diagnostiquée par l'hémoculture; la métastase pulmonaire ne se montre que quelques jours après.

Cette conception pathogénique de la pneumonie a été développée et étayée sur des faits nouveaux par M. Joltrain dans sa thèse inaugurale.

2. Envahissement massif du liquide céphalo-rachidien par le pneumocoque avec absence de réaction leucocytaire au cours d'une septicémie pneumococcique. En coll. avec M. E. Vaucher. — *Journal de médecine interne*, 1910, n° 28, p. 274.

Avec M. Vaucher nous avons observé un cas de septico-pyohémie à évolution suraiguë caractérisé par la coexistence de symptômes méningés et d'arthrites suppurées des deux genoux. Dans le sang et le pus articulaire le pneumocoque fut trouvé à l'état de pureté. Aucune localisation pulmonaire ne put être décelée, tant à l'examen clinique qu'à l'autopsie. Le point intéressant de cette observation était l'aspect particulier du liquide céphalo-rachidien obtenu par ponction lombaire. Ce liquide était trouble, blanchâtre. Une centrifugation prolongée ne put l'éclaircir; le dépôt obtenu au fond du tube effilé était uniquement constitué par d'innombrables pneumocoques. Dans chaque étalement sur lame, ayant le diamètre d'une pièce de 50 centimes, il était impossible de trouver plus de deux ou trois polynucléaires très avariés. Il s'agissait donc là d'*un envahissement massif* du liquide céphalo-rachidien par les germes pathogènes.

L'autopsie ne nous a montré qu'un épaississement avec coloration jaune verdâtre, véritable infiltration purulente de la pie-mère de la convexité cérébrale, sans trace de pus dans les espaces sous-arachnoïdiens.

L'envahissement massif du liquide céphalo-rachidien par les germes pathogènes a été constaté par quelques auteurs et diversement interprété.

Dans notre observation il est impossible de ne pas être frappé de la stricte limitation de l'inflammation à la pie-mère, de la convexité du cerveau et de l'aspect particulier des lésions. Mais il n'est pas rare de voir des altérations anatomiques atteignant seulement l'encéphale provoquer dans le liquide céphalo-rachidien une réaction cellulaire appréciable par la ponction lombaire. La limitation des lésions n'explique donc pas suf-

fisamment, à notre avis, l'état du liquide céphalo-rachidien chez notre malade.

Un autre fait nous paraît presque aussi frappant que l'absence de leucocytes : c'est la quantité prodigieuse des pneumocoques présents dans le liquide. Il est évident que la prolifération microbienne n'a rencontré aucune résistance. Jamais, dans les méningites avec réaction leucocytique des espaces sous-arachnoïdiens, même dans les cas les plus graves, nous n'avons observé pareille abondance de germes.

Cet aspect du liquide céphalo-rachidien rappelle celui de certaines pleurésies putrides, où l'épanchement pleural, presque séreux, très fluide, de coloration grisâtre, ne montre guère à l'examen que d'innombrables microbes avec, de loin en loin, quelques débris cellulaires. On ne peut s'empêcher de penser ici à une nocivité spéciale des agents de la putréfaction, annihilant toute résistance locale.

Dans notre cas nous sommes portés à admettre, pour expliquer le défaut de réaction leucocytique au niveau des méninges, d'une part une virulence excessive de l'agent pathogène, d'autre part et surtout un fléchissement de la résistance générale de l'économie.

Notre malade était atteint non seulement de méningite, mais encore de septicémie pneumococcique démontrée par l'existence des suppurations articulaires et par l'ensemencement du sang. C'est là un facteur sur lequel on n'a pas assez insisté à notre avis : c'est le plus souvent dans les méningites pneumococciques rapidement mortelles que l'envahissement massif du liquide céphalo-rachidien par les microbes a été observé. D'après notre expérience personnelle, ces cas s'accompagnent toujours d'un état septicémique décelable par l'hémoculture. Il est très possible qu'au moment où le pneumocoque envahit les méninges, l'organisme soit déjà profondément atteint pour pouvoir faire les frais d'une réaction locale appréciable.

5. **Pleurésie purulente enkystée à pneumocoques.** — *Gazette des Hôpitaux*, 1902, p. 1358.

Pour identifier les pneumocoques isolés du sang de nos malades au cours de ces différentes recherches, nous les avons toujours inoculés à la souris. Nous avons été frappés de ce fait que les pneumocoques parais-

saient inégalement virulents. Certains échantillons provenant de pneumonies très graves ne tuaient que lentement la souris, tandis que d'autres, isolés dans des cas bénins, déterminaient chez ces animaux des septicémies foudroyantes. M. Cotoni, étudiant, avec des procédés plus exacts, le degré de virulence de pneumocoques isolés du sang, a depuis lors établi qu'elle peut varier à l'extrême, se montrant dans certains cas absolument nulle pour la souris.

Nous avons, par contre, dans un épanchement purulent chronique, ne se traduisant par aucun phénomène général, isolé un pneumocoque très nocif pour l'animal. Il s'agissait d'un homme porteur d'une pleurésie datant de dix mois. La ponction donna alternativement, suivant les moments, un liquide rougeâtre d'aspect hémorragique ou blanchâtre et d'aspect purulent. L'examen cytologique montra l'absence de globules rouges et la présence exclusive de leucocytes polynucléaires altérés. A l'autopsie on put voir que l'épanchement ancien semblait s'être décanté, la masse purulente solide s'étant précipitée vers la région dorsale, la partie fluide étant restée en rapport avec la paroi antérieure de la poitrine. Les plèvres pariétale et viscérale étaient extrêmement épaissies, fibreuses. Le poumon appliqué par la coque pleurale contre la colonne vertébrale était atélectasié.

Mais le point important de cette observation était la présence *dans cet épanchement datant de dix mois de pneumocoque* visible à l'examen direct du liquide et donnant des cultures abondantes et vivaces. Ce *pneumocoque s'est montré très virulent pour la souris et pour le cobaye.*

C'est là un fait démonstratif de la longue vitalité et de la conservation de la virulence du pneumocoque dans l'organisme humain.

INFECTIONS A PNEUMOBACILLES
DE FRIEDLANDER

1. **Septicémie à pneumobacille de Friedländer.** En coll. avec le Prof. LETULLE. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1903, p. 1437.

2. **Note sur l'action pathogène du pneumobacille de Friedländer.** — *Congrès Britannique de Bordeaux*, juin 1924.

3. **Sur quelques aspects cliniques et anatomo-pathologiques des pneumonies à pneumobacille de Friedländer (à propos de trois observations).** En coll. avec M. Léon KINDBERG. *Paris Médical*, 1925, n° 3, p. 67.

Nous avons publié en 1903, avec le Prof. Letulle, une observation de pneumonie à pneumobacille de Friedländer, avec envahissement de la circulation sanguine par ce microbe. Nous avions été frappés à ce moment de l'aspect particulier des lésions macroscopiques et microscopiques du poumon. Depuis lors, nous avons eu l'occasion d'observer trois autres cas de la même affection, dont nous avons poursuivi l'étude histologique et bactériologique ; l'ensemble de ces faits nous a fourni les éléments d'un mémoire récemment publié avec M. Léon Kindberg.

Il est un premier point dans les pneumopathies aiguës à pneumobacille de Friedländer, qui s'impose à l'attention : c'est la multiplication vraiment colossale du microbe pathogène. Le pneumobacille apparaît criblant les crachats comme il crible les coupes histologiques, et il apparaît seul. Dans sa prolifération exubérante, il semble qu'il ne tolère la présence d'aucun autre microorganisme auprès de lui. L'expectoration est une culture pure ; on peut l'ensemencer sans précaution, directement,

sans lavage préalable dans de l'eau stérile; on obtient les cultures typiques pures, épaisses, gluantes, recouvrant rapidement la gélose, sans qu'aucun autre germe puisse les contrarier. De même, dans les lésions, certaines coupes ne sont constituées que par une agglomération dense de microbes qui envahissent le parenchyme en bancs serrés.

Il nous paraît que c'est là le fait fondamental et qu'il faille attribuer surtout à cette infestation massive le caractére essentiel de la lésion pneumobacillaire : la nécrose du tissu. L'examen des pièces, en effet, ne nous montre rien des lésions classiques de la pneumonie : l'alvéolite aiguë exsudative, fibrino-leucocytaire, avec l'aspect granité des coupes de l'organe, et leur consistance ferme. Dans les lésions peumobacillaires, aucune réaction de cet ordre : des raptus hémorragiques, des cellules méconnaissables, des nappes de détritus grumeleux englobant des restes de cloisons déchiquetées, le tout noyé dans les masses microbiennes, tel est l'aspect typique. Nullement systématisée, cette lésion semble s'étendre en surface, sans égard à la texture des tissus qu'elle détruit. C'est vraiment, et à la lettre, la *nécrose septique du poumon* qui s'oppose aux *inflammations* dues par exemple au pneumocoque et s'apparente, selon nous, beaucoup plus à la *gangrène*; seul, le caractère de putridité, pathognomonique de la gangrène et dû à la présence des anaérobies, distingue celle-ci de la nécrose pneumobacillaire du poumon ; mais c'est la même abondance de la flore microbienne, la même mortification du parenchyme, la même *tendance à l'escharification et à la caverne.* En effet les lésions dues au pneumobacille ne tardent pas à entraîner de larges pertes de substance, que la clinique et la radiologie peuvent mettre en évidence lorsque la durée de la maladie est assez prolongée.

Il est permis de dire que, dans la pratique, toute pneumopathie aiguë qui n'est pas de la gangréne pulmonaire et qui, en quelques jours, aboutit au ramollissement du poumon et à la formation de cavernes, est une pneumopathie à pneumobacille de Friedländer.

Selon la rapidité plus ou moins grande de l'évolution, cette pneumopathie, à laquelle sans doute se rattachent certains cas, sinon tous, de pneumonie disséquante, se présentera sous des aspects un peu différents. Dans les cas les plus aigus, seul apparaîtra l'envahissement massif du parenchyme ; et ces cas n'iront pas sans rappeler, cliniquement et anatomiquement (nous avons vu, sur coupes, commettre l'erreur), les cas de gangréne diffuse, la putridité mise à part. Dans d'autres, au contraire,

l'évolution vera l'abcès pulmonaire, la caverne non gangreneuse, pourra être auivie jusqu'au bout.

Les cas que nous avons observés nous ont permis d'étudier les lésions pulmonaires provoquées par le pneumobacille de Friedländer aux différents stades de leur évolution.

Dans deux de ces cas, il a'est agi de formes très aiguës avec septicémie pneumobacillaire concomitante, ayant entraîné la mort en quatre ou cinq jours. L'autopsie a montré dans ces deux cas de gros blocs d'hépatisation à surface de section lisse, gélatiniformes avec larges zones de ramollissement nécrotiques remplies d'une matière amorpbe, gélatineuse. L'examen histologique de ces zones ramollies ne montrait plus que des nappes de pneumobacilles au milieu d'une gangue uniforme ne rappelant en rien la structure du poumon. Dans les autres points où le processus était moins avancé, on assistait à l'envahissement, à la submersion des alvéoles par la prolifération microbienne massive, à la rupture de leurs cloisons, à l'ulcération des petits vaisseaux et à la production d'hémorragies microscopiques.

Chez un troisième malade, la pneumopathie aiguë pneumobacillaire se présentait à l'examen clinique sous la forme d'un large bloc d'hépatisation occupant la base du poumon gauche et se traduisant par une matité de bois, un large souffle tubo-amphorique et des râles sous-crépitants. La mort aurvint en quinze jours. Trois jours avant la mort, une ponction exploratrice à la base du poumon gauche donna avec peine un peu de pus visqueux fourmillant de pneumobacilles. Le même microbe fut trouvé dans les crachats, dans les ballons d'hémoculture et dans les urines.

A l'autopsie, le lobe inférieur du poumon gauche se montra transformé en un bloc massif et lourd de coloration blanc jaunâtre. Sur la coupe il donnait l'aspect d'une sorte d'éponge purulente, la masse générale dure et friable étant creusée de petites logettes remplies de pus visqueux. C'était une infiltration purulente diffuse, mais non encore collectée, pour laquelle on ne pouvait encore prononcer le mot d'abcès.

A l'examen histologique de cette aorte de pneumonie blanche on trouvait un infarcissement pyoïde total des alvéoles distendus, parfois disloqués ou rompus. Aucune réaction ni endothéliale, ni fibrineuse, ni interstitielle. Les leucocytes étaient très altérés, picnotiques, parfoia à peine reconnaissables. Les pneumobacilles étaient partout très nombreux ; mais ce n'était qu'en certains points, qui, de toute évidence, fai-

saient la transition avec la déliquescence totale du tissu pulmonaire, que l'on trouvait des bancs bacillaires compacts en même temps que s'achevait la nécrose des leucocytes et de la trame parenchymateuse.

Dans un quatrième cas, enfin, des lésions plus limitées du poumon droit ont permis à une collection purulente de se former et cette collection a pu être ouverte chirurgicalement. Après une amélioration passagère, la maladie a repris son évolution et la mort est survenue au bout de cinq mois. L'autopsie a montré de véritables lésions de pneumonie disséquante. Point curieux, à partir du moment où l'intervention chirurgicale eut amené une amélioration, il ne nous fut plus possible de trouver à nouveau le pneumobacille ni dans l'expectoration, ni dans le pus qui sortait de la fistule thoracique. Nous sommes arrivés à nous demander si, comme l'ont supposé les Professeurs Letulle et Bezançon, l'agent de la pneumonie disséquante n'est pas un virus filtrant, tandis que le pneumobacille ne se trouve là que comme microbe de sortie.

Pneumonie massive suraiguë, pneumonie diffuse suppurée subaiguë, abcès pulmonaire circonscrit avec formation d'une caverne, tels sont les trois aspects anatomo-cliniques que peuvent prendre les pneumopathies à pneumobacilles de Friedländer et que l'on retrouve dans les observations que nous avons étudiées. Certains signes cliniques : intensité de la matité, rudesse particulière du souffle tubaire, aspect sanglant des crachats; certains renseignements apportés par le laboratoire : masse énorme de microbes dans les crachats, fréquence des hémocultures positives, tout cela permet de soupçonner pendant la vie la gravité des lésions que détermine le pneumobacille.

Nous avons dit que ce sont ces lésions, leur tendance à la diffusion. leur évolution rapide vers la nécrose du parenchyme pulmonaire, et pour expliquer tout cela la prodigieuse pullulation de l'agent pathogène au sein de ces lésions, pullulation qui constitue, à notre avis, le point le plus curieux de l'affection pulmonaire sur laquelle nous avons désiré attirer l'attention d'une façon toute spéciale.

INFECTIONS STREPTOCOCCIQUES

1. **Remarques sur l'évolution de la courbe thermique dans quatre cas d'infections steptococciques. Action de la rétention azotée sur la fièvre.** En coll. avec MM. Étienne Bernard et Paul Roux. — *Gazette des Hôpitaux*, 1924, n° 99, p. 1633.

2. **Les septicémies streptococciques.** En coll. avec M. P.-N. Deschamps. — *Le Journal médical français*, 1925, avril, p 122.

3. **Grand abcès du poumon à streptocoque. Guérison spontanée.** En coll. avec MM. Léon Kindberg et Étienne Bernard. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1925, p. 1047.

4. **A propos du traitement des septicémies streptococciques par le choc colloïdoclasique.** — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1921, p. 593.

5. **A propos du traitement de l'endocardite maligne.** — *Bull. et Mém. de la Soc. Médic. des Hôpitaux*, 1925, p. 501 et 503.

6. **Notes sur l'emploi de la trypaflavine.** — *Paris Médical*, 1925.

Les septicémies streptococciques sont devenues rares dans les services de chirurgie et dans les maternités, où la lutte menée contre elles ne se relâche jamais. Plus souvent peut-être qu'au chirurgien ou à l'accoucheur, c'est au médecin qu'il appartient à l'heure présente de voir des septicémies streptococciques, soit qu'elles viennent compliquer des affections d'ordre réellement médical, soit qu'elles succèdent à des traumatismes cutanés insignifiants ou à des avortements dissimulés. Depuis que la fièvre typhoïde est devenue plus rare, on peut dire que les septicémies streptococciques sont, de toutes les septicémies humaines, celles que nous avons le plus souvent l'occasion d'observer.

Le passage de streptocoques dans la circulation sanguine est certainement un phénomène très fréquent; mais le plus souvent il s'agit de courtes décharges bactériennes qui peuvent d'ailleurs se répéter plus ou moins; les germes un instant présents dans le sang sont rapidement détruits; parfois aussi ils peuvent s'arrêter en différents points de l'organisme et y créer des lésions métastatiques. Seule l'existence de ces décharges microbiennes permet de comprendre l'apparition de certains foyers inflammatoires ou suppurés profonds, en apparence primitifs.

Parfois la multiplication des streptocoques au point de départ de l'infection est si active que de nouveaux germes sont sans cesse essaimés dans le sang : il en est ainsi dans certains phlegmons diffus des membres, dans certaines infections utérines, dans certaines otites avec phlébite des sinus. Ou bien, c'est une localisation métastatique du streptocoque qui devient un lieu de prolifération actif de ce germe et qui le déverse sans arrêt dans la circulation : c'est ce qui se passe dans les endocardites malignes. Dans l'une et l'autre éventualité, il ne s'agit plus de poussées de bactériémie transitoire, mais de septicémie véritable avec présence, d'une façon continue, du streptocoque dans le sang. Cette présence continue est due à l'arrivée incessante de nouveaux germes et non pas à la multiplication, à la pullulation des microbes dans le sang. Cette pullulation ne semble pouvoir se réaliser qu'à la période agonique des streptococcémies, alors que tous les moyens de défense de l'organisme sont épuisés.

Le streptocoque étant un commensal habituel de nos muqueuses, il est permis de se demander si quelquefois, à la faveur de certains états pathologiques, il n'est pas susceptible de passer dans le sang, en restant dénué de tout pouvoir pathogène et en se comportant comme une sorte de microbe de sortie inerte, sans influence sur l'évolution des accidents morbides. On comprend d'ailleurs qu'il soit délicat d'apprécier à quel moment un streptocoque, passé dans la circulation, commence à être pathogène. S'il est vraiment des circonstances où il ne s'y trouve qu'à l'état de saprophyte inerte, il doit exister toutes les transitions entre cet état et les cas où il commence à faire sentir sa virulence. On conçoit aussi qu'un streptocoque peu agressif puisse devenir dangereux s'il rencontre un point de l'économie en état de moindre résistance. Indépendamment de la question de nocivité plus ou moins grande du germe, celle de la réceptivité plus ou moins marquée des organes entre

donc en ligne de compte dans la destinée du streptocoque qui a pénétré dans le sang.

Les travaux classiques de Widal et Bezançon ont établi l'identité des streptocoques saprophytes de nos muqueuses et des streptocoques pathogènes. Tout individu porte normalement sur lui de quoi contracter une maladie à streptocoques. Mais on sait depuis longtemps que les septicémies à streptocoques peuvent avoir pour origine la contagion, l'apport d'un streptocoque étranger hautement virulent. Les travaux américains modernes ont attribué un rôle prépondérant aux porteurs de streptocoques hémolytiques dans la dissémination des affections à streptocoques de toutes sortes.

On sait que Schottmüler, en se fondant sur l'aspect que prennent les colonies de streptocoques sur les plaques de gélose au sang, a distingué deux types de ce microbe : le streptocoque pyogène, hémolytique, trouvé dans le sang des sujets atteints de septicémies traumatiques, de phlegmons, de septicémie puerpérale, d'érysipèles, et le streptococcus viridans ou mitior non hémolytique qui se rencontre surtout dans le sang des sujets atteints d'endocardite à marche lente. Enfin Schottmüller a fait jouer un grand rôle à un streptocoque strictement anaérobie, le streptococcus putridus,dans la genèse des septicémies consécutives à l'accouchement et surtout à l'avortement.

D'une façon générale, les rapports existant entre les streptocoques hémolytiques ou non hémolytiques d'une part et l'aspect de l'infection, tels que les a établis Schottmüller, restent vrais dans leurs grandes lignes. Ce sont des streptocoques fortement hémolytiques qu'on rencontre dans les suppurations et dans le sang des sujets atteints d'infections graves avec réactions fébriles violentes, d'endocardites malignes à marche rapide, de fièvres puerpérales intenses ; c'est lui qui s'est montré présent pendant la guerre comme agent des septicémies des blessés. Par contre, d'accord avec Schottmüller, Lenhartz a depuis longtemps désigné le streptococcus mitior ou viridans comme l'agent le plus fréquent des endocardites à marche lente, opinion que nous voyons reproduite en France par Debré et par Vaquez. Libman déclare que toutes les endocardites streptococciques à marche lente qu'il a observées étaient dues au streptococcus viridans. Mais il y a des exceptions à cette règle, et l'on a pu trouver des streptocoques hémolytiques comme agents d'endocardites à marche lente.

Schottmüller considère le streptocoque pyogène et le streptococcus viridans comme deux espèces absolument distinctes. En France, la tendance générale n'est pas d'établir entre le streptocoque pyogène et le streptococcus viridans une différence aussi tranchée. Certes il est admis qu'au cours des septicémies graves, au cours des endocardites malignes à marche aiguë notamment, on isole plus volontiers du sang des streptocoques se développant rapidement et facilement sur les milieux de culture, doués d'un fort pouvoir hémolytique, souvent, mais pas toujours, virulents pour le lapin et la souris ; et d'autre part que, dans les endocardites à marche lente, on trouve des streptocoques d'une vitalité moindre, exigeant parfois, pour se développer, des milieux glucosés, streptocoques dénués de toute virulence pour l'animal, faiblement hémolytiques et donnant des cultures vertes ; cette dernière propriété peut d'ailleurs faire défaut comme dans les cas de N. Fiessinger et Janet et de Laubry et Bordet. Elle peut aussi disparaître après un certain nombre de repiquages.

Mais en se plaçant sur le terrain clinique, il faut bien reconnaître qu'il n'y a pas entre les infections causées par l'un et l'autre streptocoque de différence fondamentale. Sans revenir sur certains faits où le streptococcus viridans a parfois entraîné une mort rapide et sur ceux, plus nombreux, où le streptococcus pyogenes a déterminé des endocardites lentes, il est frappant de voir que les points de départ des septicémies réalisées par les deux germes sont les mêmes : ce sont surtout le rhino-pharynx et l'utérus. Il y a entre les streptococcémies aiguës et les streptococcémies lentes toutes les formes de passage; enfin, quand on étudie de près les symptômes qui caractérisent ces diverses streptococcémies, on voit qu'ils sont sensiblement identiques et que toutes les différences entre les formes cliniques consistent dans la rapidité avec laquelle ces symptômes se succèdent et dans la violence avec laquelle ils se manifestent.

Il semble qu'au point de vue de la pathologie humaine, il existe pour les infections à streptocoques quelque chose d'analogue à ce qui existe pour les infections à colibacilles. De même qu'il y a dans l'espèce colibacille une foule de types secondaires, dont le nombre s'accroît à mesure qu'on multiplie les réactifs avec lesquels on les étudie, mais qui donnent chez l'homme un groupe de maladies assez caractéristiques, de même il existe dans l'espèce streptocoque un certain nombre d'échantillons d'une vitalité ou d'une virulence différentes et présentant sur les

divers milieux de cultures des caractères assez variables suivant les cas, caractères tantôt solidement acquis et tantôt susceptibles de se modifier. Mais, en définitive, les infections provoquées par ces différents échantillons présentent, suivant l'expression de Widal, « un air de famille » qui suffit à établir l'étroite parenté qui existe entre eux.

Il existe des septicémies streptococciques fugaces et peu graves qui peuvent être d'origine traumatique, d'origine utérine, ou même d'ordre médical. Nous avons eu l'occasion de voir un jeune homme qui, en pleine santé, fut pris d'un catarrhe rhino-pharyngé, de frissons, de courbatures et d'accès fébriles avec ascension de la température à 39°. Une hémoculture pratiquée pendant un de ces accès permit d'isoler un streptocoque dénué de virulence pour le lapin. Cette maladie, terminée en une semaine, ne donna à aucun moment une impression de gravité.

Le seul inconvénient de ces poussées bactériémiques fugaces est qu'elles peuvent donner naissance à des localisations secondaires. Elles expliquent l'apparition de certaines suppurations profondes en apparence primitives et de bon nombre de phlébites. Fait plus grave encore, elles sont certainement l'origine des endocardites malignes se greffant plus volontiers sur les valvules cardiaques antérieurement touchées par le rhumatisme articulaire aigu.

Les formes graves des streptococcémies peuvent présenter des aspects assez variés, surtout en ce qui concerne la courbe de la température; mais certains symptômes ou certaines complications se retrouvent dans presque tous les cas, quels que soient le point de départ de l'infection et l'évolution de la température. Ce sont en premier lieu l'anémie, l'amaigrissement assez rapide; la tendance à donner des phlébites, des endocardites; des arthralgies, des arthrites. Les complications pulmonaires sont fréquentes; le streptocoque est un des microbes qui donne le plus volontiers des abcès du poumon, tantôt sous forme d'abcès miliaires, tantôt, bien que beaucoup plus rarement, sous forme de grands abcès. Nous avons, avec MM. Léon Kindberg et Étienne Bernard, rapporté l'observation d'un grand abcès du poumon à streptocoques, compliqué passagérement d'une pleurésie séro-fébrineuse due au même microbe, abcès survenu chez une femme et dont le point de départ fut impossible à découvrir. Cet abcès finit par guérir spontanément après avoir provoqué des symptômes graves.

Parmi les autres complications des streptococcémies nous avons

insisté également sur les localisations hépatiques, entraînant du subictère ou même de l'ictère franc signalées par Le Noir et Gouget, et plus récemment par Quénu et Joltrain et par Abrami, Ch. Richet fils et R. Monod.

Le streptocoque est d'ailleurs d'une nocivité particulière chez les sujets présentant des altérations chroniques du foie et particuliérement chez les cirrhotiques. Le moindre passage de streptocoques dans le sang à la suite d'une excoriation cutanée, d'une lymphangite, d'une angine bénigne est assez souvent, chez ces sujets, le signal d'une péritonite mortelle. Nous avons assisté, avec Jean Lévesque et Étienne Bernard, à l'évolution de plusieurs de ces péritonites; elles ne se traduisent que par des douleurs abdominales minimes, par une plus grande tension de l'abdomen, par quelques vomissements, parfois seulement par du hoquet; la température reste normale ou atteint à peine 38°; mais l'adynamie est extrême et la mort survient en trois ou quatre jours dans le collapsus. La transformation de la formule cytologique mécanique du liquide d'ascite en formule à polynucléaires, la constatation du streptocoque à l'examen direct et dans les cultures de ce liquide permettent seules d'affirmer le diagnostic. L'hémoculture est positive. A l'autopsie, l'observateur prévenu ne trouve en général que quelques flocons fibrineux flottant dans la sérosité ascitique. Si le diagnostic n'a pas été fait pendant la vie, la cause réelle de la mort reste méconnue; on l'attribue à l'insuffisance hépatique.

Les complications rénales sont également fréquentes au cours des streptococcémies. Elles sont de régle dans les endocardites à marche lente, dont on a décrit des formes rénales; en tout cas elles y provoquent souvent des hématuries et peuvent entraîner la mort par azotémie. Nous avons particulièrement attiré l'attention sur les complications rénales survenant au cours des septicémies streptococciques bénignes ou graves, non compliquées d'endocardites. Ces néphrites peuvent se traduire par des hématuries et de l'albuminurie; mais assez souvent, ainsi que nous avons pu le constater, l'examen des urines ne rend pas compte du trouble de la fonction rénale. La diurèse n'est pas sensiblement plus diminuée et l'albuminurie n'est pas plus considérable que dans les infections non compliquées de néphrite grave. Mais en pareil cas il y a trés souvent de l'azotémie et une azotémie qui peut atteindre des chiffres importants. Comme nous l'avons montré avec Étienne Bernard et Paul Roux, c'est parfois l'existence d'un abaissement de la température, contrastant

avec une aggravation de l'état général qui peut faire soupçonner l'accumulation de l'urée dans le sang et faire découvrir la néphrite. C'est là un point que nous développerons plus longuement en exposant nos recherches sur l'azotémie.

Pour établir le diagnostic des streptococcémies, il y a lieu de tenir compte tout d'abord du point de départ de l'infection : toute septicémie consécutive à une blessure des téguments, à une infection utérine, à une angine, à une otite, à une ulcération de la bouche, du pharynx, de l'œsophage, à un érysipèle, à une scarlatine, est à peu près à coup sûr streptococcique. La recherche de la leucocytose sanguine rendra éventuellement des services pour écarter la fièvre typhoïde, la tuberculose, la mélittococcie.

Si les streptocoques pyogènes se développent très bien en eau peptonée, en bouillon ordinaire, ou en gélose simple, le streptocoque viridans se développe mieux en bouillon T ou en gélose T glucosés. Il y aura donc avantage à employer ces milieux pour les hémocultures. Il est bon de penser à la possibilité des septicémies à streptocoques anaérobies et on pourra pour les rechercher recourir au procédé des deux cuvettes de verre emboîtées l'une dans l'autre suivant la technique récemment préconisée par Boëz.

Les infections streptococciques sont mal famées. Tous les médecins ont été témoins des désastres qu'elles occasionnent et, pour beaucoup, la constatation d'un streptocoque dans le sang équivaut à un arrêt de mort. Aussi, certains observateurs, ayant vu guérir des cas de septicémies streptococciques graves, ont-ils une tendance à attribuer à la thérapeutique qu'ils ont utilisée l'heureuse issue de la maladie. Mais on ne saurait apporter trop de prudence dans l'appréciation de ces résultats.

Lorsque l'on consulte les statistiques des cas où l'hémoculture s'est montrée positive, on s'aperçoit que les guérisons ne sont pas exceptionnelles, aussi bien dans les faits où n'est intervenue qu'une thérapeutique banale que dans ceux où, divers traitements spécifiques ayant été tout d'abord employés sans succès on a laissé ensuite la maladie suivre son cours.

Les septicémies streptococciques n'ont ni évolution cyclique, ni durée déterminée. Elles sont susceptibles de se terminer assez rapidement et même rapidement par une guérison spontanée après avoir inspiré de grandes inquiétudes. Peut-être certains succès, prompts et inespérés,

survenus aprés l'emploi de tel ou tel médicament, ne sont-ils que d'heureuses coïncidences.

Il y a lieu de remarquer d'ailleurs que les remèdes réputés spécifiques contre le streptocoque sont multiples, ce qui permet de douter de l'efficacité réelle de chacun d'eux et que, tout en détenant ce riche arsenal thérapeutique, le médecin ne se sent pas armé contre l'infection streptococcique comme il l'est contre la diphtérie, la méningite cérébro-spinale, le paludisme ou l'amibiase.

Il est loin de notre pensée cependant de conseiller l'abstention. Le taux de la mortalité dans les septicémies streptococciques est trop élevé pour qu'il soit permis d'attendre le bon vouloir de la nature médicatrice. Nous sommes persuadé que, dans certains cas, l'intervention du médecin a été d'une efficacité réelle. Nous-même, devant certains résultats obtenus, avons eu l'impression d'avoir modifié le cours de la maladie, mais nous ne saurions dire dans quelle mesure, et toujours nous avons ultérieurement éprouvé la déception de voir le même traitement aboutir à un échec dans des cas apparemment identiques.

P. Nolf, puis Lévy Solal ont obtenu de bons résultats au cours de septicémies graves chez des blessés ou des accouchées en provoquant un choc colloïdoclasique par injection intraveineuse de solution de peptone à 5 0/0. Nous-même avons vu une septicémie puerpérale grave guérir brusquement à la suite d'un choc d'allure dramatique provoqué par une injection intraveineuse d'or colloïdal. Mais c'est là un procédé qui doit être manié avec prudence et qui n'a pas toujours été suivi de succès.

La sérothérapie antistreptococcique est très infidèle. Peut-être, en obtenant des sérums fabriqués avec des échantillons de streptocoques classés d'après leurs propriétés antigéniques, obtiendra-t-on dans l'avenir de meilleurs résultats. Les résultats fournis par la vaccinothérapie dans le traitement des streptococcémies sont encore actuellement problématiques.

En ce qui concerne la chimiothérapie des infections streptococciques, nous avons fait connaître les résultats que nous avons obtenus en employant la trypaflavine en injections intraveineuses. Ces résultats ont été nuls vis-à-vis des endocardites lentes et des endocardites aiguës, ainsi que dans les septicémies streptococciques graves, à allure rapide, non compliquées d'endocardite.

Nous n'avons enregistré qu'une seule guérison parmi les cas ainsi

traités, encore s'agissait-il d'une septicémie d'origine puerpérale, à marche lente; la trypaflavine n'a pas eu sur son évolution une influence absolument décisive. La chute définitive de la température est survenue après l'incision d'une arthrite suppurée du genou. De nouvelles recherches nous paraissent donc nécessaires pour établir la valeur réelle de ce médicament.

INFECTIONS MÉNINGOCOCCIQUES

1. **Méningococcémie avec localisation méningée tardive.** En coll. avec M. Étienne May et S. Portret. — *Gazette des Hôpitaux*, 1912, p. 1103.

2. **Infection méningococcique à forme de fièvre intermittente extrêmement prolongée. Méningite terminale.** En coll. avec M. R. Piédelièvre. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1922, p. 360.

3. **Parotidide, orchiépididymite et thyroïdite au cours d'une septicémie méningococcique à forme de fièvre intermittente. Réaction méningée discrète. Diagnostic par la réaction agglutinante.** En coll. avec M. P. Lantuéjoul. — *Bull. et Mém. de la Soc. Med. des Hôpitaux*, 1919, p. 515.

Pendant assez longtemps l'histoire des infections à méningocoque a tenu tout entière dans celle de la méningite cérébro-spinale. Dans notre thèse écrite en 1904, nous n'avions pu relever dans la littérature que cinq cas dus à Gwyn, à Salomon, à Achard et Grenet et à Warfield et Walker et à Lenhartz, où un méningocoque avait été isolé du sang par hémoculture. Puis les cas se multiplièrent sans être pourtant très fréquents et nous en avons rapporté nous-même un exemple en 1912.

Dans cette observation, publiée avec MM. E. May et St. Portret, nous avions été frappés d'emblée du contraste existant entre l'aspect général la stupeur, les troubles intellectuels, l'élévation de la température, le dicrotisme du pouls, le météorisme abdominal, la splénomégalie, l'état de la langue, tous symptômes rappelant une fièvre typhoïde et un certain nombre de particularités cliniques difficilement compatibles avec ce diagnostic. C'étaient le début brutal avec grand frisson, vomissements et diarrhée, et d'autre part l'existence d'herpès labial. Aussi avons-nous vu sans étonnement le séro-diagnostic rester négatif avec le bacille d'Éberth.

D'emblée nous avons pensé qu'il s'agissait soit d'une infection pneumococcique, soit d'une infection méningococcique, et c'est avec une attention toute particulière que nous avons dès le début surveillé l'appareil respiratoire et les méninges. Nous avons pu surprendre les premiers symptômes méningés dès leur apparition : ils ne se sont montrés qu'au dixième jour de la maladie. La céphalalgie et le signe de Kernig, qui ont constitué à eux seuls le syndrome, ont été du reste assez peu intenses; cette bénignité de la réaction clinique des méninges a été de pair avec des modifications relativement modérées du liquide céphalorachidien; celui-ci n'a jamais été franchemet purulent, mais seulement légèrement opalescent. Il ne s'est troublé plus fortement qu'après plusieurs jours de sérothérapie intrarachidienne, au moment même où ni l'examen direct, ni les cultures n'ont plus montré de méningocoque.

La première hémoculture a été pratiquée le cinquième jour de la maladie, en eau peptonée, et a donné du méningocoque. Un deuxième ensemencement de sang pratiqué le treizième jour de l'affection, après l'apparition des symptômes méningés, est resté sans résultat.

Le fait dominant de cette observation a été la précession des symptômes d'infection générale, de septicémie confirmée par l'hémoculture sur les symptômes de localisation méningée apparus au bout de dix jours. Il est de toute évidence que la bactériémie a précédé la méningite.

Dans cette observation, comme dans celles assez analogues de Salomon, de Martini et Rohde, de Pissavy, Ch. Richet fils et Pignot, il est impossible de se défendre de l'impression que la méningite n'a été autre chose qu'une localisation métastatique de l'infection sanguine, au même titre que les arthropathies ou les endocardites. On admet en général, et MM. Netter et Debré se sont faits les défenseurs de cette théorie, que le méningocoque parti de la muqueuse nasale parvient à la pie-mère en cheminant le long des gaines sous-arachnoïdiennes qui accompagnent à travers la lame criblée de l'ethmoïde les ramifications du nerf olfactif; il peut pulluler dans le liquide céphalo-rachidien et envahir ensuite la circulation sanguine.

Il n'en est certainement pas toujours ainsi. Les cas de septicémie méningococcique sans méningite montrent que le diplocoque de Weichselbaum peut envahir l'économie sans passage ni multiplication préalable dans les méninges. Il se peut que la voie transethmoïdale soit celle qu'emprunte le plus souvent le méningocoque pour parvenir aux

méninges; mais ce n'est sans doute pas la seule. Notre observation et celles que nous venons de rappeler montrent qu'à l'occasion il peut les aborder par voie sanguine, comme l'ont d'ailleurs soutenu également MM. Follet et Sacquépée.

Pratiquement, en face d'un état septicémique, à début brusque, s'accompagnant de vomissements et d'herpés, il y a lieu de songer, si le pneumocoque n'est pas en cause d'une façon évidente, à la possibilité d'une infection méningococcique.

Dans une nouvelle observation publiée en 1922 avec M. Piédeliévre, la précession de la septicémie sur la méningite apparaît encore avec plus d'évidence. Il s'agit d'un homme de 44 ans, qui pendant 11 mois présenta de grands accés fébriles intermittents séparés par des intervalles d'apyrexie de 5 à 18 jours pendant lesquels le sujet reprenait son travail. Ces accés dont la durée était inférieure à 12 heures étaient caractérisés par la brusquerie de leur début, par le grand frisson initial, par une céphalée intense, par des arthralgies, par l'apparition d'un herpés labial et d'une éruption papuleuse sur le tronc et les membres, par de l'hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile.

Le méningocoque fut en vain recherché à plusieurs reprises pendant les accés dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien qui se montra d'ailleurs normal. Au bout de 11 mois seulement on vit apparaître une méningite suppurée à méningocoque B qui emporta le malade.

Dans cette observation, la durée de l'infection gonococcique précédant la localisation méningée a été d'une longueur inusitée. Mais son aspect a été assez classique; on sait en effet, et de nombreux cas en ont été maintenant rapportés, que le méningocoque provoque volontiers, quand il envahit la circulation, de grands accés fébriles soit quotidiens, soit irréguliérement espacés. Nous en avons nous-même rapporté un cas avec M. Lantuéjoul, où la septicémie malgré une évolution de 4 mois ne se compliqua pas de méningite, peut-être parce que l'emploi de la sérothérapie spécifique amena la guérison avant que cette localisation eût pu se produire. Dans ce cas, les accès fébriles se reproduisirent quotidiennement, accompagnés des éruptions cutanées érythémateuses et purpuriques communes en pareille occurrence; on vit survenir une parotidite double, une orchiépididymite double et une thyroïdite qui n'aboutirent pas à la suppuration. La ponction lombaire a donné un liquide hypertendu, clair comme de l'eau de roche, contenant quelques rares

leucocytes mononucléaires et absolument stérile. Plusieurs hémocultures demeurèrent également sans résultat.

Pour démontrer l'origine méningococcique de cette maladie, nous avons employé une méthode indirecte, celle du sérodiagnostic. Sachant que le sérum des sujets atteints d'infection méningococcique possède au bout de quelques jours des propriétés agglutinantes, nous avons éprouvé l'action du sérum du malade vis-à-vis des méningocoques A et B.

Le sérum du malade a nettement agglutiné le méningocoque A à 1 p. 50.

Sans attendre les résultats de cette recherche nous avions commencé le traitement du malade par des injections de sérum antiméningococcique polyvalent qui avaient amené une certaine détente; mais dès la première injection du sérum antiméninnogoccique A, la température tomba définitivement et la guérison survint.

La recherche des propriétés agglutinantes du sérum vis-à-vis des différents méningocoques mérite donc d'être tentée dans les cas où l'on soupçonne une infection à méningocoques et où ce germe ne peut être décelé ni dans le liquide céphalo-rachidien, ni dans le sang. Cette méthode a d'ailleurs été préconisée par M. Dopter. Elle ne nous a du reste donné des résultats que chez le malade dont nous venons de parler. Nous l'avons depuis lors recherchée sans succès dans plusieurs cas.

4. **Les suites éloignées de la méningite cérébro-spinale.** En coll. avec le Prof. Widal. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1902, p. 1154.

5. **Méningite cérébro-spinale à rechutes.** En coll. avec le Prof. Letulle. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1905, p. 215.

6. **Graves lésions des centres nerveux au cours d'une méningite cérébro-spinale. Syndrome cérébelleux et syndrome de Claude-Bernard-Horner d'un côté. Hémiplégie avec troubles vaso-moteurs du côté opposé.** En coll. avec M. Étienne Bernard. — *Gazette des Hôpitaux*, 1925, n° 28, p. 453.

La ponction lombaire a donné la preuve de la curabilité des méningites cérébro-spinales en montrant dans certains cas la disparition complète de tout élément cellulaire hors du liquide céphalo-rachidien après la guérison clinique de cette maladie. Il était intéressant de voir si, dans

les cas où la méningite laisse après elle des séquelles telles que des névralgies, paralysies, surdité, on peut, par la ponction lombaire, déceler la persistance de lésions chroniques des méninges.

Un homme examiné par le Prof. F. Widal et par nous, en 1902, avait présenté en 1898 une méningite cérébro-spinale suppurée diagnostiquée par la rachicentése. Depuis la guérison de cette méningite, il présentait des crises de sciatique à répétition, ayant plusieurs fois nécessité son admission à l'hôpital. Au cours d'une de ces crises nous pratiquâmes l'examen du liquide céphalo-rachidien, et nous y constatâmes l'existence d'une lymphocytose discrète mais nette (trois à quatre lymphocytes par champ d'immersion, aprés centrifugation des 3 cc. de liquide et étalement du culot sur trois lames). Cette lymphocytose indiquait que la méningite guérie avait laissé une irritation légère de la surface du sac arachnoïdo-pie-mérien. La persistance de cette irritation méningée est intéressante à rapprocher des troubles nerveux dont le malade souffrait périodiquement depuis la guérison de la méningite suppurée.

Chez un homme que nous avons observé avec le Prof. Letulle, et qui présenta une méningite grave suivie de deux rechutes et pourtant terminée par guérison, nous avons pu également noter l'existence de séquelles particulièrement sévères : raideur de la colonne vertébrale donnant au sujet une attitude soudée, fréquence de chutes en avant, exagération des réflexes rotuliens. Le méningocoque, très abondant pendant la première attaque et la première rechute, faisait complètement défaut pendant la deuxième. Il était dénué de toute virulence pour la souris, même en injections intra-péritonéales.

Parfois les lésions de l'axe nerveux lui-même engendrées par le méningocoque apparaissent dés le début de la maladie elle-même. Nous en avons rapporté, avec M. Étienne Bernard, un cas où ces lésions graves d'emblée ont donné naissance à des symptômes incurables.

Il s'agissait d'un homme de 34 ans chez qui, dés le quatrième jour d'une méningite suppurée à méningocoque, nous avons constaté, indépendamment des symptômes méningés eux-mêmes : une hémiparésie droite, une dysarthrie trés marquée, des troubles trophiques et vasomoteurs du côté droit et, du côté gauche, un syndrome de Claude Bernard-Horner caractéristique; puis ultérieurement un hémisyndrome cérébelleux gauche.

Dix mois aprés la guérison de la méningite cérébro-spinale, alors que

l'état général était redevenu excellent, on constatait encore la persistance des symptômes suivants : du côté droit, parésie faciale peu perceptible ; récupération presque complète de la force musculaire dans les membres, mais spasmodicité, exagération des réflexes, clonus du pied, signe de Babinski, démarche en fauchant. Du côté gauche, hypermétrie, adiadococinésie. Le malade a le regard fixe, un peu dramatique ; quand il parle, les mâchoires restent à demi serrées ; la parole est scandée et explosive. Le syndrome de Claude Bernard-Horner a disparu, on ne trouve plus qu'un léger rétrécissement de la fente palpébrale ; puérilisme mental. Le sujet est incapable de travailler et doit être hospitalisé dans un service de chroniques.

Dix mois après la méningite aiguë ce sujet se présentait donc comme atteint d'une maladie chronique du système nerveux, certainement en rapport avec des lésions multiples du cerveau, du cervelet et du bulbe ; et ces lésions s'étaient produites d'une façon précoce en même temps que la suppuration des méninges. Il semble pourtant qu'elles aient subi, après la guérison de la méningite, une certaine amélioration.

Cette concomitance des signes nerveux et des signes méningés a été soulignée par plusieurs auteurs, en particulier par le Prof. Chauffard pour qui « de même qu'il y a des hémorragies méningées pures et des hémorragies cérébro-méningées, de même il y a des méningites pures et des méningites qui s'accompagnent de lésions cérébrales ou bulbo-médullaires ». Sans doute à la période d'état, dans la plupart des cas, les signes nerveux sont masqués par les signes méningés plus bruyants.

Comme l'ont bien montré le Prof. Claude et M. Lejonne, ce que l'on désigne habituellement sous le nom de séquelles de la méningite cérébro-spinale doit apparaître en réalité comme l'expression d'une lésion des centres nerveux survenue en même temps que la méningite.

INFECTIONS GONOCOCCIQUES

1. **Septicémie et pyohémie gonococciques.** En coll. avec M. Faure-Beaulieu. — *Gazette des Hôpitaux*, 1906, n° 20, p. 231 et n° 23, p. 267.

2. **Sur une folliculite gonococcique.** En coll. avec M. Hallopeau. — *Société de Dermatologie et de syphiligraphie*, 10 janvier 1901.

3. **Sur un cas d'arthropathies blennorragiques ayant nécessité l'amputation des deux gros orteils.** En coll. avec M. Hallopeau. — *Société de Dermatologie et de syphiligraphie*, 10 janvier 1901.

4. **Étude cytologique et bactériologique d'une arthrite à gonocoques traitée par le sérum anti-gonococcique.** En coll. avec P.-N. Deschamps. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1921, p. 489.

5. **L'examen cytologique des liquides articulaires au cours des arthrites blennorragiques.** En coll. avec M. R. Piédelièvre et Jean Lévesque. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1923, p. 184.

Les résultats fournis par l'hémoculture et aussi par les examens bactériologiques portant sur les localisations secondaires ont définitivement établi la réalité de l'infection générale blennorragique. Les localisations à distance de la blennorragie, que certains ont cru devoir attribuer à l'action des toxines gonococciques, d'autres à des microbes associés sont évidemment la conséquence d'un passage du gonocoque dans la circulation sanguine.

Déjà, en 1906, dans un travail d'ensemble publié avec M. Faure-Beaulieu, nous pouvions relever dans la littérature médicale trente-deux cas dans lesquels l'ensemencement du sang pendant la vie avait donné un gonocoque.

Reprenant en détail ces observations nous avons montré que les septicémies gonococciques pures, sans localisations secondaires, et notamment sans localisations articulaires, constituent un fait d'une exceptionnelle rareté.

L'infection générale blennorragique évolue dans l'immense majorité des cas sous l'aspect d'une septicémie métastatique ou d'une septicopyohémie, les localisations secondaires du gonocoque restant le plus souvent purement inflammatoires, mais pouvant aboutir à la suppuration. Les articulations sont le point d'élection des métastases gonococciques. Il semble que, si le gonocoque passé dans le sang doit se localiser quelque part, c'est au niveau des jointures qu'il le fait d'abord et avec le plus d'intensité. Dans presque toutes les observations d'infections blennorragiques avec autres localisations secondaires, on note en même temps la présence d'arthropathies et celles-ci sont en général d'autant plus nombreuses que l'infection affecte un caractère plus malin.

Les observations abondent maintenant où le gonocoque a pu être décelé soit dans le contenu séro-purulent ou purulent de l'articulation, soit dans les franges synoviales articulaires où il semble toujours être présent, même quand on ne le trouve pas dans l'épanchement.

Quant aux autres localisations secondaires, leur nature blennorragique a été, dans de nombreux cas, démontrée par la constatation du gonocoque, qu'il se soit agi de synovites, d'ostéo-chondrites, d'endocardites, de myocardites suppurées, de péricardites, d'artérites, de phlébites, de pleurésies, de pneumopathies inflammatoires, de méningites, de myélites, de néphrites suppurées, de myosites, de manifestations cutanées diverses, de parotidites, d'inflammations oculaires.

Certaines observations de Vaquez et Laubry et d'Antony donnent à penser que certains gonocoques, doués d'une virulence spéciale, ont une tendance à provoquer des septicémies. Ces auteurs ont montré que certaines contaminations blennorragiques puisées à la même source et au même moment ont abouti à une infection généralisée plus ou moins grave. Ahmann, ayant inoculé dans l'urètre d'un étudiant une culture de gonocoque isolé du sang d'un homme atteint d'infection blennorragique généralisée, a vu se développer, chez ce sujet bénévole, non seulement une uréthrite, mais aussi une septicémie avec localisations secondaires dans les gaines synoviales et au poumon.

Au point de vue clinique, on peut diviser les septico-pyohémies blen

norragiques en formes graves, intenses, généralisées et formes bénignes atténuées.

Les formes graves sont souvent annoncées par une exagération des phénomènes inflammatoires locaux; arrêt de l'écoulement uréthral, rougeur et tuméfaction du méat, poussée de balanite, phlébite de la veine dorsale de la verge, tuméfaction douloureuse de la prostate, orchi-épididymite; puis la température s'élève graduellement ou brusquement. Elle se fixe ensuite à 39° ou 40°, d'une façon continue et s'accompagne d'un état typhoïde plus ou moins accentué. En même temps apparaissent les localisations articulaires, souvent multiples, et même généralisées. Parfois on peut voir survenir de l'ictère, des éruptions cutanées érythémateuses ou purpuriques, des localisations viscérales diverses, dont la plus redoutable est l'endocardite. Celle-ci peut être simplement inflammatoire et passer ultérieurement à la chronicité; le plus souvent c'est une endocardite ulcéro-végétante, volontiers emboligène.

Cette grande pyohémie gonococcique aboutit fréquemment à la mort; à l'autopsie, on trouve des arthrites suppurées, des abcès périarticulaires, de l'endocardite ulcéro-végétante, de la péricardite séropurulente ou hémorragique; des foyers de bronchopneumonie ou des infarctus pulmonaires; des épanchements pleuraux louches ou hémorragiques, des infarctus suppurés du rein et même des abcès périrénaux. La rate est très grosse; le foie dégénéré. Enfin on trouve fréquemment des phlébites des veines du petit bassin, point de départ de la pyohémie.

Les formes sévères de la gonococcémie se caractérisent donc par l'intensité des phénomènes généraux, par la diffusion des localisations secondaires et par la gravité de celle-ci. Entre les formes sévères et les formes réellement graves existent toute une série de cas intermédiaires d'intensité moyenne : on peut ranger parmi eux certains états septicémiques à début inquiétant, aboutissant finalement à une ou plusieurs localisations articulaires, synoviales, périarticulaires, pulmonaires, parotidiennes évoluant simplement et ne se compliquant pas d'endocardite. Les formes bénignes proprement dites de la gonococcémie sont constituées par le rhumatisme blennorragique banal.

Le diagnostic clinique de la gonococcémie repose avant tout sur la constatation d'une infection blennorragique locale, ce qui est presque toujours aisé chez l'homme, souvent plus difficile chez la femme. En tout cas, en présence d'un état septicémique se compliquant précocement

d'artbropathies il faut toujours y songer. Le gonocoque manque souvent à l'examen des épanchements articulaires; si l'on est amené à intervenir sur une articulation, il est bon de savoir qu'on décèle facilement ce microbe en ensemençant un fragment de synoviale prélevé. L'hémoculture que l'on peut pratiquer soit en gélose glucosée, soit en gélose ascite coulée en boîtes de Pétri, soit en bouillon ascite réparti en grands ballons, donne des résultats positifs surtout dans les formes s'accompagnant d'une température très élevée et continue et d'un état typhoïde. Le plus souvent le gonocoque semble passer dans le sang par décharges rapides et àller se localiser promptement; aussi l'hémoculture, même dans des formes à localisations multiples, demeure-t-elle très souvent sans résultats. Pourtant si l'on a l'occasion de la pratiquer au début d'un accès fébrile, on peut avoir la chance de saisir pour ainsi dire le microbe au passage; c'est ainsi qu'avec M. André Lambling, nous avons après plusieurs échecs isolé un gonocoque du sang d'un homme atteint de blennorragie uréthrale, avec artbrite du poignet droit et éruption cutanée érythémateuse. Une hémoculture pratiquée au début d'un accès fébrile se montra positive. Une deuxième hémoculture pratiquée quelques heures plus tard, alors que le malade était encore en pleine fièvre, demeura sans résultat.

Dans la grande majorité des cas, l'infection générale blennorragique évoluant sous la forme d'un rhumatisme peut être considérée comme d'un pronostic bénin, réserve faite des troubles fonctionnels articulaires qui peuvent en résulter. Même dans les formes intenses, celles où coexistent les arthropathies multiples et les localisations pleurales, pulmonaires, cutanées et sous-cutanées, la guérison a été le plus souvent obtenue. Envisageant, dans notre mémoire de 1906, les trente-deux cas connus alors où l'hémoculture avait révélé la présence d'un gonocoque dans le sang, nous constations que, 22 fois, les infections gonococciques intenses qui avaient donné lieu à ces examens s'étaient terminés par guérison. Mais l'étude des dix cas restants, terminés par la mort, montrait que l'infection avait évolué sous l'aspect d'une endocardite végétante; de plus, dans la plupart des autres observations publiées de pyohémies gonococciques mortelles avec autopsie, nous relevions qu'il existait une localisation sur l'endocarde. C'est là un fait qu'il importe de bien mettre en lumière : la constatation d'un gonocoque dans le sang, même en cas de phénomènes généraux intenses n'implique aucunement

un pronostic fatal; au contraire, l'existence d'une endocardite gonococcique, en pareille circonstance, équivaut le plus souvent à un arrêt de mort et c'est par elle que meurent le plus souvent les sujets atteints de genococcémie. Elle peut pourtant guérir, puisque sur les 22 cas heureux, nous l'avons trouvée mentionnée trois fois. Mais c'est la localisation qu'il faut toujours craindre dans les cas un peu intenses d'infection blennorragique, surtout lorsque l'examen bactériologique montre que le gonocoque a tendance à demeurer dans la circulation.

Des tentatives de traitement spécifique des manifestations articulaires de la blennorragie ont été faites depuis quelques années avec des résultats assez variables. Nous nous sommes personnellement attaché à éprouver l'efficacité de ces traitements et nous avons cherché à en préciser les applications.

Nous avons observé avec M. P.-N. Deschamps, chez un homme de 44 ans, sans blennorragie uréthrale actuelle apparente, une arthrite du genou particulièrement tenace qui, pendant 5 semaines provoqua de vives douleurs et ne subit aucune amélioration, malgré l'immobilisation, la révulsion locale, l'évacuation 4 fois répétée de l'épanchement articulaire séro-purulent et la vaccinothérapie. C'est alors que fut pratiquée une injection intraarticulaire de 20 cc. de sérum antigonococcique de l'Institut Pasteur; celle-ci amena une exacerbation des phénomènes locaux si bien que 3 jours plus tard le contenu de la jointure fut de nouveau évacué par ponction, et remplacé par 20 cc. de sérum antigonococcique. Cette fois la réaction locale fut plus violente encore, si bien qu'au bout de 3 jours, devant l'intensité des phénomènes douloureux et la distension considérable de l'article, l'articulation fut une dernière fois ponctionnée et définitivement vidée de son contenu. Immédiatement après cette ponction, les douleurs cessèrent; le liquide ne se reproduisit pas et la guérison survint, avec une légère limitation des mouvements.

Le point important de cette observation est que, malgré l'aggravation apparente des symptômes locaux provoquée par les deux injections de sérum antigonococcique nous avons pu, immédiatement après la dernière ponction du genou, prévoir que la maladie, jusque-là rebelle à toute thérapeutique, entrait dans une phase décisive d'amélioration. C'est l'*examen cytologique* du liquide articulaire qui nous a permis de formuler ce pronostic. En effet, les éléments cellulaires trouvés dans les liquides

de toutes les ponctions, sauf de la dernière, étaient presque exclusivement des leucocytes polynucléaires neutrophiles. Dans l'intervalle de trois jours qui a séparé la seconde injection de sérum antigonococcique de la ponction évacuatrice définitive, un bouleversement complet s'est opéré dans cette formule cytologique, si bien que l'examen du dernier liquide obtenu ne montrait plus que des mononucléaires.

Les *constatations bactériologiques* ont marché de pair avec les données de l'étude cytologique. Les liquides articulaires fournis par toutes les ponctions, sauf par la dernière, ont donné des cultures abondantes d'un gonocoque très vivace. Au contraire, les tubes ensemencés avec le liquide de la dernière ponction sont demeurés stériles.

Sans vouloir diminuer la valeur de quelques-uns des faits publiés antérieurement, il faut avouer qu'il est difficile de prévoir, au début d'un rhumatisme blennorragique, quelle en sera l'évolution : telle arthrite, très douloureuse et très inflammatoire les premiers jours, guérit parfois spontanément avec une rapidité surprenante. L'efficacité réelle d'un traitement appliqué dans de telles conditions est donc difficile à apprécier. Le cas que nous avons rapporté avec M. P.-N. Deschamps n'est pas passible d'une telle critique. L'obstination avec laquelle cette arthrite séro-purulente, avec présence de gonocoques dans le liquide articulaire, avait résisté pendant 5 semaines, la rapidité avec laquelle elle a cédé à la sérothérapie ont montré l'efficacité de ce procédé thérapeutique dans ce cas particulier.

Il est seulement curieux de voir que ses bons effets aient été complètement masqués par la réaction inflammatoire locale. Les observations de Debré et Paraf établissent que cette réaction ne constitue pas un fait exceptionnel. Elle peut à notre avis constituer un obstacle à l'application correcte de la sérothérapie antigonococcique.

En raison de ces réactions trompeuses, il y a avantage, au cours du traitement, à pratiquer méthodiquement l'examen cytologique du liquide articulaire, comme on pratique méthodiquement l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien au cours des méningites cérébro-spinales traitées par le sérum antiméningococcique. Il n'est pas indifférent, dans la méningite cérébro-spinale, de voir apparaître la formule cytologique de guérison à mononucléaires, et de la voir persister lorsque survient une reprise des accidents généraux et locaux due en réalité à une réaction sérique. De même l'examen cytologique du liquide articulaire apporte

sur les effets du sérum antigonococcique des renseignements que le seul examen clinique est incapable de fournir. Nous avons donc pensé, à la suite de ces constatations, que l'on pourrait mener la sérothérapie antigonococcique intra-articulaire de la même façon que la sérothérapie antiméningococcique intrarachidienne. Nous avons estimé qu'il y avait intérêt à pratiquer des évacuations successives de liquide articulaire suivies de réinjections de sérum antigonococcique jusqu'au jour où la formule cytologique à polynucléaires se fût transformée en formule à mononucléaires. L'étude de la formule cytologique nous a paru avoir l'avantage d'indiquer à quel moment précis on peut cesser la sérothérapie intra-articulaire sans dommage pour le malade.

Bien que l'examen bactériologique du liquide articulaire nous eût donné des renseignements concordant avec ceux de l'examen cytologique, nous avons estimé que ces renseignements, parce que trop tardifs, ne pouvaient entrer en ligne de compte dans la pratique. De plus l'ensemencement des arthrites blennorragiques reste souvent stérile Au contraire, l'examen cytologique de l'exsudat articulaire est toujours possible; il donne en quelques instants des indications d'une rigueur absolue et peut pour cette raison être toujours utilisé avec avantage.

MM. Pagniez et Ravina ont confirmé en 1923 la fidélité des renseignements fournis par l'étude cytologique de l'épanchement articulaire blennorragique traité par la vaccinothérapie sous-cutanée, puis par le salicylate de soude. Ils ont rapporté un cas où, après une amélioration passagère d'une arthrite, amélioration annoncée par la transformation de la formule à polynucléaires en formule à mononucléaires, il survint une rechute coïncidant avec une réapparition des polynucléaires en majorité. Quand se produisit la guérison définitive, ceux-ci laissèrent la place aux mononucléaires.

A la suite de cette communication, nous avons fait connaître, avec MM. Piédelièvre et Jean Levesque, les résultats de nouvelles expériences.

Celles-ci n'ont d'ailleurs pas été favorables au sérum antigonococcique. Dans deux cas, les injections répétées de ce sérum dans l'articulation du genou n'ont entraîné aucune amélioration de l'arthrite et ont au contraire paru les aggraver. La formule cytologique dans ces deux cas est demeurée à polynucléaires.

Nous avons insisté une fois de plus à ce propos, en rapportant des observations, combien il est délicat d'apprécier à l'heure actuelle l'effica-

cité des traitements spécifiques proposés contre les arthrites blennorragiques, qu'il s'agisse de sérothérapie ou de vaccinothérapie.

Il semble bien que ces deux méthodes sont susceptibles de donner occasionnellement de bons résultats, peut-être en dehors de toute action véritablement spécifique. Mais il faut reconnaître qu'elles sont très infidèles et que nous ne savons pas encore démêler les raisons pour lesquelles tantôt ils restent sans effet, tantôt ils semblent être doués d'une réelle efficacité.

INFECTIONS A MICROBES ANAÉROBIES

1. **Ictère grave d'origine hémolytique dû au bacillus perfringens.** En coll. avec le Prof. Widal et MM. P. Abrami et M. Léon Kindberg. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1911, p. 334.

2. **Transformation en épanchement putride d'une pleurésie hémorragique consécutive à un infarctus pulmonaire chez un convalescent de fièvre typhoïde. Association du bacillus perfringens et du bacille pyocyanique.** — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1918, p. 1001.

Certains microbes possèdent soit d'une façon habituelle, soit quand ils acquièrent une virulence spéciale, des propriétés hémolytiques. Les propriétés hémolytiques de certains streptocoques par exemple sont bien connues. Mais nous avons constaté qu'occasionnellement un microbe anaérobie, le bacillus perfringens, est capable d'engendrer dans l'économie des phénomènes d'hémolyse si intenses, que lorsqu'il pénètre dans la circulation sanguine, il peut en résulter une forme très particulière d'ictère infectieux dû à la destruction massive des globules rouges dans les vaisseaux.

L'observation suivante que nous avons publiée avec le Prof. Widal et MM. Abrami et Léon Kindberg en est la démonstration.

Cette observation concerne une jeune femme qui, à la suite d'un avortement, présenta rapidement le tableau de l'ictère grave infectieux le plus typique. A l'ictère, dont l'intensité devint bientôt extrême, s'ajoutait un état typho-adynamique avec température dépassant 41 degrés, des hémorragies intestinales et utérines, une anurie presque complète. La mort survint le cinquième jour, dans l'algidité.

Il s'agissait d'une septicémie anaérobie, relevant du B. perfringens. Ce germe, isolé du sang et du liquide céphalo-rachidien pendant la vie, fut retrouvé en quantité innombrable dans tous les viscères et notamment dans l'utérus, dont la muqueuse, point de départ de l'infection, n'était plus qu'un amas de bacilles.

On pouvait penser, en présence de cet ictère grave aussi typique, que les accidents résultaient, comme c'est la règle en pareil cas, de lésions hépatiques provoquées par la septicémie, qu'il s'agissait en un mot d'un ictère hépatogène par infection descendante. Or, loin d'être en rapport avec des altérations hépato-biliaires, le syndrome présenté par cette malade résultait en effet d'une hémolyse intravasculaire suraiguë; c'était un *ictère grave hémolytique*. Là est le principal intérêt de cette observation.

L'examen du sang, effectué à différentes reprises pendant la vie, est venu montrer que la jaunisse était associée chez cette malade à une *hémoglobinémie* très intense. La destruction sanguine avait abaissé de plus de moitié le chiffre des globules rouges (2270000); le plasma sanguin était rouge cerise; la résistance globulaire était à ce point diminuée que les hématies se détruisaient déjà dans la solution saline à 9 pour 1000, et qu'il était impossible de chiffrer le début de l'hémolyse. Cette hémoglobinémie, constatée dès l'entrée de la malade à l'hôpital, et qui se poursuivit jusqu'à sa mort, s'accompagnait en outre d'*hémoglobinurie* et de la *présence d'hémoglobine dissoute dans le liquide céphalo-rachidien*. Les urines, de couleur brun chocolat à l'émission, devenaient rouge foncé après centrifugation; elles renfermaient une grande quantité d'hémoglobine, sans aucun élément figuré. De même le liquide céphalo-rachidien, de coloration rouge orangé, contenait de l'hémoglobine, mais pas de globules rouges.

Notons qu'il existait de plus dans ce cas une leucocytose extrêmement considérable (172000 leucocytes par millimètre cube) avec réaction myéloïde; une azotémie accentuée (2 gr. 03 0/00 dans le sérum, 2 gr. 41 dans le liquide céphalo-rachidien); et une méningite caractérisée par la présence de nombreux polynucléaires et de microbes dans le liquide céphalo-rachidien.

L'autopsie de notre malade a montré avec quelle intensité s'était poursuivie pendant la vie l'hémolyse intravasculaire. Les reins, augmentés de volume, de couleur brun chocolat, présentaient en effet, à

l'examen histologique, un aspect absolument caractéristique. Tout l'appareil sécréteur et excréteur était comme injecté par un exsudat pulvérulent qui en distendait les cavités, refoulant et comprimant les glomérules et les épithéliums tubulaires. Cet exsudat était formé par une poussière hémoglobinique, au sein de laquelle se retrouvaient encore des fragments altérés d'hématies.

Tous ces examens concordants dénotaient donc l'association, à l'ictère, d'une hémolyse exceptionnellement intense. S'agissait-il de l'évolution parallèle et indépendante de deux syndromes, ictère par hépatite infectieuse et hémoglobinémie, ou fallait-il considérer l'ictère comme la conséquence directe de l'acte hémolytique? Les constatations suivantes, tirées à la fois de l'évolution clinique de l'ictère, de l'examen anatomo-pathologique et de l'expérimentation, nous autorisent à accepter la seconde hypothèse et à définir le syndrome présenté par notre malade : ictère grave hémolytique infectieux.

Tout d'abord l'ictère observé dans ce cas présentait les caractères si particuliers que l'on retrouve dans tout ictère hémolytique. Si les humeurs, sérum sanguin, urines, liquide céphalo-rachidien, contenaient de la bilirubine en grande quantité, elles ne renfermaient, par contre, pas trace de sels et acides biliaires. Les signes cliniques en rapport avec l'intoxication biliaire faisaient également défaut. Il s'agissait donc bien d'une imprégnation biliaire dissociée, d'une cholémie purement pigmentaire, qui est de règle, dans les ictères hémolytiques vrais.

En second lieu, l'examen du foie pratiqué dans des conditions exceptionnelles, puisque l'organe put être prélevé et fixé presque aussitôt après la mort, ne révéla aucune altération. Les voies biliaires, petites et grosses, étaient absolument indemnes; on ne notait pas la moindre infiltration leucocytique; les cellules hépatiques n'offraient, ni dans leurs noyaux ni dans leur protoplasma, aucune lésion appréciable.

Enfin, et c'est là un des faits les plus particuliers de cette observation, l'étude approfondie du microbe isolé chez notre malade nous a montré qu'il était capable de déterminer à lui seul les deux processus constatés chez cette femme : la destruction des globules rouges et la transformation de l'hémoglobine en pigments biliaires.

L'inoculation du B. perfringens aux animaux a tout d'abord provoqué chez eux, de façon constante, avec les cultures fraîchement isolées de l'organisme, une hémolyse soit intravasculaire, soit locale. L'injection

intraveineuse, chez un lapin, a déterminé, en vingt-quatre beurcs, une hémoglobinémie intense, accompagnée d'hémoglobinurie; chez un autre, l'bémoglobinémie, trop fugace pour être surprise à temps, ne s'est révélée que par le passage de l'hémoglobinc dans les urines. Lc même fait a été observé chez un chien. Par inoculations sous-cutanées et par inoculations intrapéritonéales, nous avons obtenu, cbez le lapin et chez le cobaye, une hémolyse locale intense, indépendante de toute hémoglobinémie.

In vitro, l'action hémolytiquc de ce B. perfringens s'est montréc extraordinairement énergique. En mélangeant à une émulsion d'hématies humaines un peu de culture de ce microbe, on voyait apparaître, *en moins de deux heures*, une bémolyse totale, et cela non seulement à 37 degrés, mais encore à la température du laboratoire, et même à la glacière. De même, des plaques de gélose au sang, ensemencées avec ce B. perfringens, se montrèrent, au bout de vingt-quatre heures d'étuve, parfaitement transparentes, par dissolution des globules rouges et diffusion de l'hémoglohine dans le milieu. Avec le temps, l'action bémolysante de ce germe s'atténua assez rapidement, malgré les passages successifs dans l'organisme des animaux, qui en exaltaient la virulence. Mais, tel qu'il était après son isolement du sang de notre malade, cet échantillon de B. perfringens était doué d'un pouvoir hémolytique qui n'a jamais été observé, à notre connaissance, avec une pareille intensité. Il s'est montré, à ce point de vue, infiniment plus actif, non seulement que d'autres bactéries hémolysantes, comme le streptocoque, mais qu'un autre écbantillon de B. perfringens provenant de l'Institut Pasteur. Nous avons pu nous rendre compte que son action cytolytique ne tenait pas à des hémolysines solubles, mais à des substances adhérentes aux corps bactériens.

L'expérimentation nous a enfin permis d'assister à une véritable *biligénie hémolytique* « in vitro », produite par ce B. perfringens. Cultivé en abondance dans une émulsion isotonique d'hématies lavées, il en a détermine très rapidement la dissolution complète; puis au bout de trois jours, le milicu fournit une réaction de Grimbert légère; le quatrième jour, cette réaction était devenue très intense; elle s'atténua le lendemain pour disparaître le surlendemain.

Toutes les constatations qui précèdent nous paraissent de nature à établir l'originc vraiment hémolytique de l'ictère grave observé chez

notre malade. Sans doute il est impossible d'affirmer qu'au cours d'une septicémie aussi redoutable le foie n'ait joué aucun rôle dans la production de l'ictère; mais il est également impossible de nier la part prépondérante qui doit revenir, dans la pathogénie de ce symptôme, au processus hémolytique lui-même. L'intensité et la persistance de l'hémoglobinémie, les caractères de cholémie purement pigmentaire présentés par la jaunisse, l'intégrité anatomique du foie, les résultats de l'expérimentation, enfin, forment un faisceau d'arguments qui, croyons-nous, rendent difficile toute autre interprétation.

Les ictères infectieux d'origine hémolytique sont évidemment rares. Depuis que l'attention a été attirée sur eux, bien des observateurs les ont recherchés chez l'homme; mais les cas absolument incontestables comme le nôtre sont tout à fait exceptionnels. Cela est d'autant plus remarquable que l'on connaît depuis longtemps les propriétés hémolytiques dont jouissent *in vitro* un grand nombre de bactéries dont les poisons, solubles ou adhérents, sont capables de produire la dissolution des globules rouges. C'est là un exemple de plus de l'absence si fréquente de parallélisme entre les phénomènes observés *in vitro* et ceux qui se produisent au sein de l'organisme. Notons, d'ailleurs, que l'action hémolysante des germes jusqu'ici étudiés est loin d'égaler celle que nous avons observée chez le B. perfringens de notre malade; aucun microbe, à notre connaissance, n'a encore été reconnu capable de produire en moins de deux heures l'hémolyse complète d'une grande quantité d'hématies, de provoquer chez l'animal une hémoglobinémie suraiguë, et de transformer *in vitro* l'hémoglobine en bilirubine. C'est sans doute à l'intervention d'un agent doué de propriétés hémolytiques aussi exceptionnelles que nous devons d'avoir pu observer cet ictère grave hémolytique dans toute sa pureté.

Dans un autre cas, nous avons eu l'occasion d'observer, dans des conditions moins dramatiques, l'action hémolytique du bacillus perfringens dans l'organisme humain. Il s'est agi dans ce cas de constatations purement cliniques, les circonstances où nous nous trouvions alors ne nous ayant pas permis de réaliser des recherches expérimentales chez l'animal.

Chez un jeune soldat, convalescent de fièvre typhoïde et apyrétique depuis plusieurs jours, survint un jour un point de côté thoracique intense accompagné de dyspnée et suivi d'hémoptysies quelques heures plus tard.

Huit jours après on constata l'existence d'un épanchement pleural droit, du même côté que la douleur. Cet épanchement ponctionné et examiné présenta les caractères suivants : il était d'aspect franchement hémorragique. Après centrifugation, il donna un culot blanc, tandis que le liquide surnageant était rouge cerise. L'examen histologique du culot le montra constitué uniquement de polynucléaires très altérés; on n'y trouvait pas un seul globule rouge. Dans cet épanchement existait une seule espèce microbienne, un bacille anaérobie que nous reconnûmes être un bacillus perfringens.

Il est évident qu'en vertu de ses propriétés hémolytiques ce bacille avait détruit complètement les globules rouges du liquide pleural, d'où l'aspect rouge cerise laqué de ce liquide après centrifugation. Les crachats sanglants présentaient d'ailleurs un même aspect laqué : on n'y voyait pas un seul globule rouge, mais de très nombreux leucocytes et du bacillus perfringens.

Cinq jours plus tard, à l'épanchement liquide, se surajoutaient des gaz dans la plèvre. La ponction ramena un liquide tout différent du premier, rouge brunâtre, trouble, répandant une odeur de viande faisandée. Dans ce liquide nous pûmes isoler, à côté du bacillus perfringens, un microbe aérobie, un bacille pyocyanique.

Cette observation où nous retrouvons l'action hémolytique du bacillus perfringens, s'exerçant seulement en territoire limité, au sein d'un épanchement pleural et dans un foyer d'apoplexie pulmonaire, présente un deuxième point intéressant : la transformation de l'épanchement pleural, d'ailleurs purement hémorragique et monomicrobien, en un épanchement putride où ont été trouvées cette fois deux espèces microbiennes associées.

Or, les expériences de Rist, Guillemot et Hallé ont établi que l'inoculation intrapleurale d'une seule espèce anaérobie ne provoque que des pleurésies purulentes ou hémorragiques. Il faut, pour que se développe la putridité, attribut des microbes anaérobies, le concours simultané de plusieurs espèces microbiennes. L'observation clinique que nous venons de rapporter concorde pleinement avec les recherches expérimentales de Rist, Guillemot et Hallé, puisque la pleurésie d'abord hémorragique n'est devenue putride que quand le perfringens et le pyocyanique se sont trouvés associés. Elle nous fait connaître de plus le rôle possible, dans la genèse des pleurésies putrides, d'une association microbienne qui n'avait pas encore été signalée en pareil cas.

3. **Un cas de gangrène pulmonaire traité par la sérothérapie antigangreneuse et la teinture d'ail. Guérison.** En coll. avec M. Léon KINDBERG et R. PIÉDELIÈVRE. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1921, p. 1513.

4. **Étude clinique sur la gangrène pulmonaire.** En coll. avec M. Léon KINDBERG. — *Annales de Médecine*, 1924. Mars, t. XV, n° 3, p. 244.

5. **Gangrène pulmonaire rapidement mortelle au cours d'une tuberculose aiguë granulique.** En coll. avec M. Etienne BERNARD. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1924, p. 1586.

6. **La gangrène pulmonaire. Conférences faites à la Faculté de Médecine de Strasbourg.** Octobre 1924. *Le Médecin d'Alsace-Lorraine*, 1925, n° 5, p. 77 et n° 6, p. 101.

La fréquence actuelle de la gangrène pulmonaire a frappé tous les cliniciens. Depuis la guerre, les observations, surtout étudiées au point de vue thérapeutique, se sont singulièrement multipliées. Les causes de cette fréquence inusitée n'apparaissent pas clairement. Peut-être y a-t-il lieu d'incriminer pour une part la grande épidémie d'influenza et les séquelles des gaz asphyxiants chez les soldats. Mais il y a surtout des causes inconnues, mal définies, modifications de la virulence des germes, influences telluriques, qui font que les maladies ne sont pas immuables, au cours de l'histoire, dans leurs manifestations.

En effet, en même temps que les cas de gangrène pulmonaire se sont multipliés, leur physionomie clinique a changé, elle aussi. A coup sûr la gangrène pulmonaire, telle que nous la voyons actuellement, ne répond plus, le plus souvent, à la description classique. Celle-ci met avant tout l'accent sur la forme aiguë et si, dans l'article de Barié du Dictionnaire Dechambre, la forme subaiguë est signalée, « où la maladie peut persister pendant des semaines et même pendant plusieurs mois, caractérisée par des rémissions passagères », si nous voyons même citer la forme chronique « où le sujet s'éteint peu à peu, sans avoir présenté d'accidents fébriles par le seul fait d'une longue suppuration du poumon », ces formes sont considérées comme exceptionnelles ; quelques lignes à peine leur sont consacrées sans aucun détail qui permette d'en préciser ou même d'en assurer le diagnostic. La gangrène pulmonaire, affection aiguë, est en même temps une affection d'une extrême gravité. De tout temps sans doute on a vu des guérisons spontanées ; mais ces terminaisons heureuses étaient exceptionnelles.

Tout autre dans l'ensemble nous apparaît aujourd'hui la gangrène pulmonaire : tantôt une évolution traînante, subaiguë, tantôt des rechutes successives, à des intervalles souvent considérables, caractérisent le tableau clinique. Son pronostic n'est pas absolument sombre. Sur cet aspect nouveau, l'accord semble unanime ; cependant, il semble que ce soit surtout le traitement qui ait attiré l'attention : c'est sur la thérapeutique pratique qu'insistent les nombreuses observations publiées : la sérothérapie par voie veineuse, sous-cutanée, intramusculaire ou intrapulmonaire, la teinture d'ail, le pneumothorax artificiel, les injections huileuses intratrachéales ont été étudiées dans leurs indications et leurs effets. Les auteurs allemands et américains se sont particulièrement adressés au néosalvarsan. On est en tout cas frappé du nombre de cas où ces traitements si différents les uns des autres ont été suivis de leurs effets, alors que jadis la thérapeutique de la gangrène pulmonaire était si décevante ; et l'on est amené à se demander si de tels succès ne sont pas dus, plutôt qu'aux progrès de la thérapeutique, à la plus grande fréquence des formes moins graves de la maladie.

Nous avons eu nous-mêmes l'occasion d'observer dans un laps de temps assez restreint un nombre assez considérable de gangrènes pulmonaires ; nous en avons publié une étude d'ensemble.

Dans un premier groupe nous rangeons cinq cas de gangrène pulmonaire à rechutes. Toutes ont été marquées par un début brusque, par l'apparition d'un foyer pulmonaire avec putridité de l'haleine, par une expectoration abondante et fétide, souvent par des hémoptysies, puis par l'apparition de signes cavitaires décelables, tant à l'examen stéthoscopique que sur l'écran radiologique et par des phénomènes généraux intenses. L'ensemencement des crachats a donné de nombreuses cultures de microbes anaérobies disloquant la gélose.

Chez deux de ces malades la guérison survint au bout de quinze jours à trois semaines, sans aucun traitement spécial ; mais au bout d'un an, dans les deux cas, est survenue une nouvelle poussée de gangrène pulmonaire, caractérisée par des signes non moins nets. Ces deux malades, traités par des injections répétées de sérum antigangreneux, se sont améliorés ; leurs phénomènes généraux ont disparu ; mais il a persisté quelques signes radiologiques. Nous avons su que l'un de ces malades a été reçu dans un autre service quelques mois plus tard.

L'autre conserve encore de l'expectoration et a de temps en temps

des poussées de fétidité de l'haleine, bien que son état général soit excellent.

Dans un autre cas, une gangrène du poumon sans doute consécutive à un infarctus survenu après une opération de kyste de l'ovaire, après avoir débuté d'une façon très intense, guérit après sept injections de sérum antigangreneux. Mais dans la suite la malade présenta à plusieurs reprises de petites poussées fébriles avec hémoptysies peu abondantes et réapparition de la fétidité de l'haleine. Un quatrième malade, après avoir présenté un gros foyer de gangrène au poumon droit qui a rétrocédé après six injections de sérum antigangreneux, n'a jamais guéri complètement. Il a pris l'aspect d'un dilaté bronchique. Il continue à tousser et à cracher. De temps à autre il a de petites hémoptysies, son haleine et son expectoration redeviennent putrides ; les symptômes locaux reparaissent également. Depuis trois ans cet homme, en raison de son affection pulmonaire, est devenu un infirme, incapable de travailler.

Un cinquième malade, ypérité en 1917, présenta sa première attaque de gangrène pulmonaire en 1918, puis une deuxième en 1920. Nous l'avons vu en 1923 présentant une troisième récidive de gangrène pulmonaire typique, avec foyers bilatéraux.

Dans ces cinq cas il s'est agi manifestement de formes à rechutes ; nous avons pu suivre les malades pendant longtemps et être témoins de la véritable évolution de la maladie. Faute de revoir de tels malades pendant longtemps après leur première attaque on pourrait être amené à considérer comme définitives des guérisons qui ne sont qu'apparentes.

Ainsi, dans deux cas de gangrène pulmonaire à début aigu, avec formation d'une cavité très nette une fois à la partie moyenne, l'autre fois au sommet du poumon droit, nous avons vu en moins d'un mois survenir la guérison complète, après traitement par la sérothérapie antigangreneuse. Mais nous n'avons pas revu ces malades dans la suite, si bien que nous ne saurions affirmer que cette guérison s'est maintenue.

Nous en sommes par contre certain pour un homme dont nous avons, en 1921, publié l'observation avec MM. Léon Kindberg et R. Piédelièvre. Cet homme a présenté un gros foyer de gangrène pulmonaire droite avec excavation du poumon et signes généraux intenses. Cette maladie a guéri après une évolution de deux mois environ et après traitement par la sérothérapie antigangreneuse.

De 1921 à 1924 nous avons revu ce sujet à plusieurs reprises, la guérison s'est maintenue intégralement.

Contrastant avec cette série de faits où la gangrène pulmonaire a revêtu un aspect beaucoup moins grave qu'à l'ordinaire, nous avons été frappés au contraire, comme d'autres auteurs, de la gravité de son pronostic quand elle survient chez les sujets déjà entachés de tuberculose pulmonaire. En peu de temps nous avons pu en enregistrer quatre cas dont l'évolution a été rapidement mortelle. Récemment nous en avons rapporté un nouvel exemple avec M. Étienne Bernard. Dans ce cas une gangrène massive du lobe supérieur du poumon droit est venue compliquer une tuberculose granulique subaiguë évoluant depuis environ cinq semaines, et a emporté le sujet en moins de huit jours. Un point curieux de cette observation est la présence dans l'expectoration putride d'une innombrable quantité de bacilles tuberculeux conjointement avec les bacilles anaérobies. Cet aspect était sans doute dû à la fonte rapide du parenchyme pulmonaire farci de granulations tuberculeuses.

De toutes les observations que nous avons réunies dans le travail d'ensemble publié en 1924 avec M. Léon Kindberg, il ressort nettement qu'aujourd'hui, la gangrène pulmonaire, beaucoup plus fréquente que jadis, apparaît le plus souvent, non pas comme une affection aiguë généralement mortelle à bref délai, mais comme une affection subaiguë, voire chronique : le foyer persiste à bas bruit, se réveille par instants ; des cavernes putrides, passagères elles aussi, peuvent apparaître pour s'effacer, et cette succession, à intervalles variables, d'épisodes bruyants nous paraît tout à fait caractéristique.

La thérapeutique qu'à l'heure actuelle nous opposons aux infections gangreneuses est-elle responsable de cette modification du tableau clinique ? Cela est possible, cela n'est pas sûr. La teinture d'ail, les injections huilées intratrachéales n'ont évidemment joué qu'un rôle secondaire; le novarsenobenzol n'est indiqué que dans des cas très spéciaux ; le pneumothorax artificiel souvent impossible à réaliser est toujours aléatoire dans les pneumopathies gangreneuses; les interventions chirurgicales n'ont que des indications spéciales et rares.

C'est à la sérothérapie antigangreneuse que l'on s'est adressé le plus souvent : le sérum mixte que l'on emploie communément, mélange de sérums antiperfringens, antiœdematiens, antivibrion septique — tous germes que l'on ne rencontre justement pas ou que l'on ne rencontre

qu'exceptionnellement dans la gangrène pulmonaire — n'est évidemment pas spécifique. Nous n'avons pas employé la voie intraveineuse qui paraît réservée aux cas d'urgence ; les injections locales, intratrachéales, intrapulmonaires, intrapleurales, ne nous ont donné aucun résultat appréciable, ce qui cadre bien avec la non-spécificité des antitoxines du sérum. Nous avons, avec la majorité des auteurs, pratiqué des injections sous-cutanées à doses souvent considérables et leur action favorable paraît incontestable, mais l'amélioration n'est presque jamais immédiate; elle ne se manifeste qu'au bout de quelques jours, parfois au moment où l'on cesse les injections, coïncidant dans quelques observations avec l'apparition des accidents sériques : urticaire, arthralgies, etc. De plus, presque toujours cette amélioration n'est que passagère; l'infection se réveille à plusieurs reprises: il n'y avait qu'apparence de guérison. Si l'on ajoute que, dans certains cas, la même évolution favorable se montre sans sérothérapie, on peut se demander si celle-ci joue bien un rôle primordial dans l'aspect clinique particulier que prend actuellement la gangrène pulmonaire.

L'anatomie pathologique ne nous apprend rien de plus: dans les autopsies de la forme traînante, les lésions sont identiques à celles de la forme classique. Pour les cas à rechute, nous manquons de documents, tous nos malades étant encore vivants à l'heure actuelle: pour Girard, le processus de nécrose se surajouterait à des foyers de broncho-pneumonie banale.

L'examen radiologique nous montre des aspects variés ; parfois, c'est une aire triangulaire obscure, dont la base est à l'aisselle et le sommet au hile, et où une caverne se creuse puis disparaît ou, au contraire, persiste sans donner lieu à aucun symptôme. M. Émile-Weil pense que c'est là l'image caractéristique. Nous l'avons surtout constatée dans les cas traînants, subaigus. Plus fréquemment, nous avons un gros empâtement péribilaire, où une caverne peut apparaître à certaines périodes, et qui, lors des poussées évolutives, s'accroît excentriquement en gagnant les parties superficielles du poumon. Enfin, quelquefois, aucun signe objectif n'est décelable, et dans l'intervalle des rechutes, seules la fétidité intermittente de l'baleine et quelques hémoptysies montrent que le foyer n'est éteint qu'en apparence.

Il n'y a que l'épreuve du temps qui permette d'affirmer la guérison définitive.

Dans deux conférences faites en 1924 à la Faculté de Médecine de Strasbourg et publiées ultérieurement, nous avons repris dans son ensemble l'étude de la gangrène pulmonaire, étude où l'observation de nombreux cas personnels nous a été d'un grand secours.

Nous avons insisté sur la différence qu'il faut établir maintenant entre les gangrènes pulmonaires dues aux microbes anaérobies décrits par Veillon, Rist, Guillemot, Hallé, Cottet, qui sont de beaucoup les plus fréquentes, et les gangrènes dues à la symbiose fuso-spirillaire de Vincent, telle que des cas en ont été rapportés par Rona, Vespremy, Plaut, Maurice Perrin, Ghon, Paraf, Beau, Dide et Rebereau, Nolf et Spehl, et par Pujol. Nous avons insisté d'ailleurs sur la rareté de cette gangrène par symbiose fuso-spirillaire dont nous n'avons jamais rencontré un seul exemple parmi les cas que nous avons observés et examinés tout particulièrement à ce point de vue.

A propos des formes cliniques que peut prendre la gangrène pulmonaire, nous nous sommes arrêté sur le point suivant que notre propre expérience nous avait appris à connaître, et qui concerne les épanchements pleuraux qui apparaissent parfois au cours de cette maladie.

Le retentissement de la gangrène pulmonaire sur la plèvre prend dans certains cas un aspect particulier que nous avons plusieurs fois rencontré et sur lequel, à notre connaissance, on n'a pas encore attiré l'attention. La gangrène pulmonaire provoque occasionnellement l'apparition d'une pleurésie sérofibrineuse amicrobienne qui peut rester amicrobienne et guérir sans passer à la putridité. Nous avons observé un très bel exemple chez un jeune homme atteint simultanément d'un foyer de gangrène pulmonaire du côté droit et d'une pleurésie aiguë sérofibrineuse à grand épanchement du côté gauche, sans présence de gaz dans la plèvre. Cette pleurésie était très fibrineuse. Ensemencée en milieux aérobies et anaérobies elle ne donna aucune culture; elle ne tuberculisa pas le cobaye. Elle n'était aucunement fétide. La formule cytologique était à polynucléaires notablement altérés, formule qui se transforma en formule lymphocytique au moment où l'épanchement se résorba spontanément. Cet épanchement aseptique et non putride était certainement une réaction au voisinage d'un foyer de gangrène pulmonaire. Nous en avions déjà vu auparavant deux semblables, et nous en avons étudié un nouveau cas tout récemment. Ces épanchements pleuraux amicrobiens, à poly-

nucléaires, symptomatiques d'une gangrène pulmonaire rappellent d'autres épanchements pleuraux amicrobiens, à polynucléaires, survenant au cours des pneumonies franches aiguës ou quand se constituent, au cours des endocardites malignes à marche lente, de petites cavernes pulmonaires corticales provoquées par des embolies chargées de strepto-coques.

Il est probable d'ailleurs que les pyopneumothorax putrides de la forme pleurale de la gangrène pulmonaire passent par un premier stade de pleurésie séreuse, que les anaérobies envahissent secondairement. C'est ce que nous avons pu constater dans un cas où nous avons vu la pleurésie primitivement aseptique se transformer le lendemain en pleurésie putride riche en microbes anaérobies : l'autopsie du malade nous a montré la présence de plusieurs foyers de gangrène corticale dont l'un était ouvert dans la plèvre.

Dans ce même travail, discutant l'action du sérum anti-gangreneux, employé dans le traitement de la gangrène pulmonaire et que nous avons personnellement utilisé dans un assez grand nombre de cas, nous avons fait remarquer que cette sérothérapie n'est pas réellement spécifique. On a recours en effet en pareil cas à un mélange de sérum antiperfringens, antiœdematiens et antivibrion septique ou antibistolyticus. Or ni le bac. perfringens, ni le bac. œdematiens, ni le vibrion septique, ni le bac. histolyticus, qui sont des bactéries d'origine tellurique, n'interviennent dans la production de gangrène pulmonaire, provoquée en général par les anaérobies commensaux des cavités naturelles.

Par quel mécanisme agit donc la sérothérapie antigangreneuse? On ne peut se défendre de l'idée que c'est peut-être en provoquant un choc protéinique. Dans certaines observations où l'amélioration a été consécutive à l'emploi du sérum en injections intraveineuses les phénomènes de choc ont été évidents. Nous avons été frappé personnellement de ce fait que, dans les cas de gangrène pulmonaire où les injections sous-cutanées de sérum antigangreneux ont été suivies d'une amélioration, la disparition de la putridité de l'haleine coïncide toujours avec l'apparition d'une réaction sérique caractéristique se traduisant par une élévation thermique, des arthralgies et de l'urticaire. Enfin Œttinger a rapporté à la Société médicale des hôpitaux de Paris un fait curieux, démontrant l'influence heureuse que peut avoir un choc protéinique sur l'évolution de la gangrène pulmonaire : appelé auprès d'un sujet atteint d'une gan-

grène pulmonaire très grave contre laquelle tout avait été tenté, il eut l'idée d'injecter sous la peau 10 cc. de mycolysine injectable, solution colloïdale riche en albumine et en ferments. Trois quarts d'heure plus tard éclatèrent des phénomènes d'une violence extrême : frisson, ascension thermique à 40°, expectoration sanglante, état de dépression faisant craindre une issue fatale. Tous ces accidents ne furent que passagers et immédiatement après la gangrène pulmonaire s'améliora considérablement et finit par guérir.

Il est encore difficile à l'heure actuelle de se faire une idée absolument nette sur l'efficacité de la sérothérapie antigangreneuse. Elle a certainement, dans un certain nombre de cas, paru influencer de la façon la plus heureuse cette redoutable maladie qu'est la gangrène pulmonaire. Mais si certains cas ont guéri définitivement, d'autres ont repris leur évolution fatale après une amélioration passagère. Elle n'a pas toujours empêché les récidives à longue échéance, ni le passage de la maladie à l'état chronique.

Enfin nous l'avons vu assez souvent n'exercer aucune influence sur l'évolution de la maladie qui s'est terminée plus ou moins rapidement par la mort. Nous avons donc l'impression que l'on ne peut guère attendre de résultats de la sérothérapie antigangreneuse que dans les formes atténuées, devenues plus fréquentes aujourd'hui, comme nous l'avons dit. Il n'y aura guère à compter sur elle dans les formes réellement graves.

TUBERCULOSE

1. **Traumatisme et tuberculose pleuro-pulmonaire.** En coll. avec M. Lantuéjoul. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1918, p. 449.

Dans un hôpital d'évacuation de l'armée nous avons en quelques semaines recueilli trois observations montrant avec évidence le rôle qu'est susceptible de jouer le traumatisme comme cause occasionnelle de tuberculose pulmonaire.

Un territorial de 46 ans reçoit un éclat de bombe qui se loge dans le poumon droit. La thoracotomie, immédiatement pratiquée par le Prof. Pierre Duval, montre que ce poumon partiellement adhérent est bourré de tubercules crétacés et l'éclat de bombe ne peut être extrait. A partir du moment de la blessure le sujet présente une fièvre irrégulière, un hémothorax, puis une pleurésie purulente se forment du côté blessé et nécessitent la pleurotomie. De plus des symptômes congestifs se montrent du côté gauche. Un mois après la blessure apparaît un épanchement pleural gauche sérofibrineux, stérile aux ensemencements sur les milieux ordinaires aérobies et anaérobies, et présentait une *formule lymphocytique typique*. Cet homme avait toujours été bien portant et avait fait toute la campagne sans être jamais malade.

Un brancardier de bataillon de 36 ans, ajourné jadis pour faiblesse de constitution et ayant autrefois présenté quelques hémoptysies, mais mobilisé depuis 1914 sans avoir jamais été malade, est renversé au début de 1918 par une voiture, d'où fractures de plusieurs côtes à gauche avec emphysème sous-cutané. Deux jours plus tard la température monte à 40° ; on voit apparaître de la dyspnée, de la cyanose, des râles sous-crépitants fins dans le poumon droit, puis dans le poumon gauche.

Puis les signes pulmonaires s'accentuent, le sujet maigrit, les crachats deviennent purulents et l'on y trouve de nombreux bacilles de Koch. Le malade succombe un mois après l'accident. L'autopsie montre une large caverne tuberculeuse au sommet du poumon gauche. Le poumon droit, fortement adhérent, est transformé dans toute sa hauteur en un bloc caséeux avec de nombreux points ramollis et des cavernules.

Un caporal de 25 ans, toujours bien portant et robuste, tombe à la renverse d'une voiture à la fin de 1917. Il reçoit un choc violent dans le côté gauche du thorax, qui reste douloureux. Deux jours plus tard il ressent un violent point de côté gauche et se met à tousser et l'on voit se développer chez lui les jours suivants une pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse absolument typique.

Les deux premiers malades étaient évidemment des tuberculeux latents, mais ils avaient dû faire toute la campagne depuis 1914 jusqu'au début de 1918 et étaient en bonne santé apparente au moment où ils ont été frappés. Sous l'influence du traumatisme, la tuberculose occulte a pris chez tous deux une allure galopante, et a engendré en peu de temps des lésions énormes, prédominant même du côté opposé à la lésion traumatique.

Chez le troisième il faut admettre qu'il existait également dans l'organisme un foyer silencieux de tuberculose; mais jamais il ne s'était manifesté quand une simple contusion thoracique a été suivie du développement d'une pleuro-tuberculose d'ailleurs bénigne.

2. **Sur une évolution clinique particulière de la tuberculose rénale.** En coll. avec MM. Léon Kindberg et Jean Lévesque. — *Gazette des Hôpitaux*, 1922, n° 95, p. 1541.

L'observation qui constitue la base de ce travail concerne un cas de tuberculose rénale qui, après avoir évolué quelque temps sous l'aspect d'une néphrite subaiguë banale avec chlorurémie d'abord, puis azotémie menaçante, a finalement abouti à la forme classique, ulcéro-caséeuse, avec pyurie.

Il s'agit d'un homme de 52 ans qui s'est présenté à nous avec les symptômes d'une néphrite subaiguë assez banale : œdèmes mous et blancs occupant les membres inférieurs, le scrotum, la paroi abdominale

et les lombes, urines sanglantes, urée de sérum sanguin à 0 gr. 65 p. 1000, céphalalgie, inappétence, troubles visuels. Nous avons été assez surpris de constater chez lui l'existence d'une tuberculose cavitaire du poumon gauche, dont les signes fonctionnels étaient si peu accentués que le le malade y attachait peu d'importance. En raison de la prédominance syndrome chlorurémique, et sans perdre de vue la légère azotémie qui existait en même temps nous avons institué d'emblée un régime déchloruré et végétarien, qui, en quelques jours, a amené la disparition des œdèmes coïncidant avec une forte débâcle polyurique.

En dépit de cette évolution favorable des hydropisies, l'état général du sujet n'est pourtant pas devenu meilleur; bien plus, un ensemble précis de signes cliniques : lassitude intense, torpeur, anorexie croissante, prurit, nous a rapidement convaincus que l'azotémie devait aller en progressant. En effet chaque nouveau dosage de l'urée du sérum nous donnait un chiffre plus élevé, si bien qu'après un mois de séjour à l'hôpital, ce chiffre avait passé de 0 gr. 65 à 1 gr. 45 p. 1000.

On sait quelle signification fâcheuse possède habituellement une semblable progression de l'azotémie. Aussi, chez notre malade, tuberculeux et dont l'état devenait de jour en jour plus mauvais, avions nous porté un pronostic des plus sombres, pensant que l'azotémie allait poursuivre sa marche ascensionnelle. C'est sous cette impression que nous avons accédé au désir, manifesté par le malade, de manger de la viande; et sous l'influence de ce régime, assez fortement carné, le relèvement de l'état général a été si soudain que quelques jours plus tard nous avons abandonné toute diététique spéciale et nous avons donné au malade le grand régime de l'hôpital.

Non seulement l'appétit est revenu, la torpeur a disparu, le teint s'est recoloré, non seulement la ration quotidienne de 15 grammes en moyenne de sel, que comportait cette alimentation, n'a amené le retour d'aucun œdème, mais, fait paradoxal, malgré la teneur plus élevée du régime en albuminoïdes, l'azotémie a progressivement rétrocédé et le taux de l'urée sanguine est peu à peu revenu à la normale (0 gr. 40).

L'évolution de la maladie devait nous réserver une autre surprise : deux mois environ après l'entrée du malade à l'hôpital, alors qu'il avait engraissé, alors que l'azotémie avait disparu, les urines qui étaient restées à peine teintées de sang ont rapidement changé de caractère et en quelques jours sont devenues franchement purulentes, tout en restant

trés abondantes; en même temps survenait de la fréquence des mictions avec de la cystalgie. Nous ne nous trouvions plus en face d'une néphrite subaiguë médicale, mais d'une suppuration rénale.

Les symptômes de néphrite proprement dite n'ont du reste plus jamais reparu dans la suite; le malade sortit de l'hôpital et reprit son travail. Ses lésions pulmonaires restaient stationnaires. Il présentait une pyurie continue et le chiffre de l'urée sanguine était normal.

C'est progressivement que nous avons, chez cet homme, assisté à la transformation des symptômes et il y a eu continuité absolue de l'évolution clinique. Il faut donc bien reconnaître que c'est de la même affection rénale que les aspects cliniques se sont déroulés sous nos yeux. Sous la forme d'une néphrite subaiguë, puis sous la forme ulcéro-caséeuse, c'est la même tuberculose rénale qui a sans cesse existé chez notre malade.

Dès le début, d'ailleurs, nous avions admis presque sans réserve que nous avions affaire à une néphrite tuberculeuse : l'existence de lésions pulmonaires déjà avancées, l'intensité et la ténacité de l'hématurie, tout nous poussait vers ce diagnostic. Les résultats positifs obtenus par l'inoculation au cobaye, aux différents stades de la maladie, tant des urines sanglantes que des urines purulentes, ne nous ont bientôt laissé aucun doute.

Il n'est pas douteux que, chez ce sujet, les trois ordres de phénomènes qui se sont succédé, chlorurémie, oligurie, pyurie n'aient relevé de la même lésion et que, dans la genèse de cette lésion, le bacille de Koch lui-même, constaté à l'examen direct et par l'inoculation des urines, ne soit à incriminer. L'unité d'origine étant certaine, l'esprit se refuse à admettre que, dans ce cas, deux processus anatomo-pathologiques différents et successifs aient conditionné d'abord les symptômes de néphrite proprement dits, puis ensuite ceux de la tuberculose rénale ulcéro-caséeuse qui s'est installée définitivement. C'est cette transformation progressive du tableau clinique, alors que la lésion est restée la même, tout au moins dans son essence, qui nous paraît constituer dans notre observation le point intéressant et nouveau.

Il est classique en effet d'opposer la tuberculose rénale chirurgicale et la néphrite tuberculeuse médicale. La première, unilatérale, se traduit par les hématuries, la pyurie, les douleurs, la cystalgie; mais les symptômes de néphrite y font défaut.

La néphrite tuberculeuse médicale au contraire, étudiée par Landouzy, Léon Bernard, Rist, Léon Kindberg, toujours bilatérale, se traduit avant tout par de l'albuminurie et des symptômes de rétention chlorurée. Quelques observations seulement de néphrite tuberculeuse avec azotémie ont été signalées.

La tuberculose rénale peut donc revêtir trois grands aspects cliniques différents : celui du rein chirurgical, celui de la néphrite avec syndrome chlorurémique, celui de la néphrite avec azotémie, cette dernière exceptionnelle. L'étude approfondie des faits pathologiques et expérimentaux a montré qu'il existe entre ces aspects des analogies essentielles ; la signature tuberculeuse, pour être moins éclatante que dans la forme ulcéro-caséeuse, ne se retrouve pas moins dans les néphrites médicales avec réduction chlorurée. Notre observation apporte une démonstration plus nette encore de leur parenté, puisque c'est la même lésion; évidemment l'infiltration tuberculeuse des reins, qui, dans son évolution en quelques semaines, s'est traduite d'abord par de la rétention chlorurée, puis par de la polyurie trouble.

Fait plus curieux encore peut-être, entre ces deux syndromes s'en est intercalé un troisième, l'azotémie. Il est évident que cette azotémie n'a pas été, comme dans deux observations publiées par Schönberg, la conséquence de cicatrices mutilantes, d'une sclérose atrophique définitive du parenchyme rénal. C'est pour cette raison qu'elle a pu rétrocéder et disparaître. A son origine se trouve également l'infiltration tuberculeuse des reins.

Est-il possible de pousser plus loin l'analyse des faits et de rechercher dans l'évolution anatomique même de l'infiltration tuberculeuse la raison des aspects cliniques successifs qui ont traduit cette infiltration? Il est permis de supposer que la période de chlorurémie a correspondu à l'installation des lésions bacillaires spécifiques, s'accompagnant certainement de congestion intense de l'organe, source de l'hématurie rebelle, et sans doute aussi d'altérations épithéliales fugaces. Quant à l'azotémie, nous nous demandons si sa période ascensionnelle n'a pas coïncidé avec la formation des abcès caséeux dont l'ouverture dans le bassinet aurait entraîné le retour à la normale du taux de l'urée sanguine. Nous avons eu en effet l'occasion d'observer un fait analogue dans un autre cas de tuberculose rénale où l'apparition d'une pyurie progressivement croissante, accompagnée de la diminution graduelle du volume d'un des deux

reins, a amené, dans l'espace de sept jours, la chute de l'urée sanguine de 1 gr. 70 à 0 gr. 80. Dans ce cas comme dans celui que nous rapportons aujourd'hui, le malade, revu plusieurs mois plus tard et porteur d'une pyurie chronique, ne présentait plus d'azotémie.

Nous ne proposons d'ailleurs ce parallèle entre les altérations anatomiques et les troubles fonctionnels qu'à titre de pure hypothèse. Ce qui nous paraît évident et ce que nous avons voulu mettre en lumière en publiant cette observation c'est la diversité des aspects cliniques que peut réaliser la tuberculose infiltrée du rein, puisque chez un même sujet nous avons vu se dérouler successivement devant nous le syndrome de la néphrite avec chlorurémie, celui de la néphrite avec azotémie, et enfin celui de la fonte purulente de l'organe sans symptôme d'insuffisance rénale.

5. **Tuberculose gommeuse disséminée chez un adulte, consécutive à une inoculation cutanée.** En coll. avec M. Léon Kindberg. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1924, p. 472.

La tuberculose gommeuse disséminée, si on l'observe quelquefois chez l'enfant très jeune, est tout à fait exceptionnelle chez l'adulte. Nous en avons pourtant observé, avec M. Léon Kindberg, un cas dont l'intérêt se double de ce fait qu'il a été manifestement consécutif à une inoculation au pied de l'infection tuberculeuse.

Un homme de 26 ans, robuste, sans antécédents pathologiques, se blesse légèrement le pied droit avec son sabot; il n'y prête guère attention; mais une petite phlyctène apparaît, qui se rompt, laissant à sa place une minime ulcération suintante, qui ne se cicatrisa jamais par la suite. Trois jours après, grosse réaction lymphangitique de tout le membre inférieur et volumineuse et douloureuse adénopathie inguinale correspondante; on croit à un phlegmon et l'on fait de grands pansements humides sur toute la jambe. Les phénomènes aigus rentrent dans l'ordre, quand apparaît à la cuisse droite, sans douleur, sans fièvre, la première gomme musculaire, exactement sept jours après le traumatisme. Au bout de quelques jours, après une deuxième poussée lymphangitique, le malade entre à l'hôpital où nous constatons trois gommes de la cuisse déjà ramollies, une gomme de l'avant-bras gauche, de la lymphangite du dos

du pied qui va disparaître, et la petite plaie initiale, les ganglions inguinaux du côté droit, encore volumineux, ne sont pas douloureux; ils vont s'effacer rapidement. Il y a de la fièvre à 38°5, l'état général est médiocre.

Pendant trois mois, avec un état fébrile qui ne cessera pas d'osciller irrégulièrement entre 37°,5 à 39°, nous voyons se développer et évoluer de nombreuses gommes sous-cutanées sous-périostées et musculaires; elles naissent à bas bruit, sans douleur, sans gêne aucune ; souvent, c'est par hasard, en passant sa main sur sa peau, que le malade les découvre, si bien que l'on peut croire à leur apparition soudaine. L'une d'elles, à l'index droit, avait de prime abord tous les caractères du pseudo-panaris d'Osler. Certaines persistent à l'état cru; plusieurs se résorbent: la plupart suppurent; celle de la cuisse droite s'accompagne même d'une véritable destruction d'une partie du quadriceps. La ponction donne un pus d'aspect chocolat, n'ayant jamais présenté les caractères du pus tuberculeux habituel. Le diagnostic hésite ; on pense un moment à la sporotrichose. Une biopsie montre des bacilles tuberculeux dans une gomme, et des cobayes inoculés présentent ultérieurement des lésions tuberculeuses typiques.

Bientôt, du reste, l'état s'aggrave. Le malade avait débuté dans les premiers jours de janvier. En avril, la fièvre devient plus marquée, toujours irrégulière ; une polyurie remarquable et de la céphalée annoncent les phénomènes terminaux; une méningite tuberculeuse, avec somnolence progressive, emporte le malade le 28 avril.

L'autopsie a confirmé le diagnostic clinique. Relevons cependant plusieurs points qui nous semblent dignes d'intérêt :

1° Il existait, ce qui était facile à prévoir, une granulie généralisée des principaux organes : foie, rein et rate, méninges.

2° Au poumon se trouvait, au milieu d'un bloc fibreux et adhérent du sommet gauche, un petit nodule caséeux en voie d'ulcération.

3° La plaie initiale était une petite ulcération banale, sans fistule profonde, et où le microscope a montré des nodules tuberculeux typiques.

4° Enfin, fait essentiel, il n'y avait nulle part d'adénopathie; les ganglions trachéo-bronchiques étaient certainement plus petits que de coutume; ils étaient très largement anthracosiques sans aucune lésion notable. Les ganglions inguinaux droits ne se montraient nullement hypertrophiés; leur texture était normale. Seuls les ganglions juxta-aortiques, très légèrement augmentés de volume, semble-t-il, manifes-

laient une légère réaction, sans nodule ni infiltration d'aucune sorte et qu'on ne peut comparer que de loin à la réaction épithélioïde décrite par Rist et Ameuille dans l'adénopathie trachéo-bronchique tuberculeuse de l'adulte.

Le diagnostic de tuberculose gommeuse disséminée ne fait ici aucun doute. Mais ce cas diffère, par sa gravité et par la rapidité de son évolution, des quelques autres observations concernant les grands enfants ou les adultes que nous avons relevées dans la littérature médicale et qui sont dues à Tixier et Barbier, Nicolas Gâté et Lebœuf, Nicolas et Bonnet, Léri. Dans ces cas, on a cru d'abord, comme dans le nôtre, à une sporotrichose.

L'observation de notre malade soulève un probléme pathogénique intéressant. L'inoculation de la tuberculose au pied et sa généralisation ultérieure à l'organisme ne prêterait à aucune discussion, sans l'existence de la petite lésion ulcéro-caséeuse que nous avons trouvée en plein bloc fibreux au sommet du poumon gauche. Il est permis de se demander, en présence de ce foyer manifestement ancien du poumon, si ce n'est pas lui qui a été en réalité le point de départ des embolies bacillaires qui ont abouti à la formation des gommes tuberculeuses sous-cutanées ainsi que des granulations viscérales et méningées.

Évidemment la plaie du pied n'a pas présenté les caractères habituels des chancres d'inoculation tuberculeux de la peau; elle ne s'est pas présentée à nous comme une ulcération rongeante et extensive avec grosse adénopathie satellite. Néanmoins il faut remarquer que cette plaie, si minime, n'a manifesté aucune tendance à la cicatrisation malgré un séjour prolongé du malade au lit. De plus le derme et le tissu cellulaire sous-cutané montraient à son pourtour, à l'examen histologique, des follicules tuberculeux typiques.

Si l'on se refuse à la considérer comme un chancre d'inoculation, et si l'on veut voir dans la lésion pulmonaire le point de départ de l'infection granulique, une seule interprétation est possible : c'est que le traumatisme ait porté sur une gomme sous-cutanée du pied déjà existante, restée inaperçue et conséquence d'une poussée bacillémique antérieure.

Cette hypothése nous paraît inadmissible. Aucun trouble morbide, aucune poussée fébrile n'a, chez notre malade, précédé l'apparition de la lésion du pied.

Le traumatisme qui l'a produite a marqué nettement le début de la maladie.

L'apparition de la plaie du pied a comporté la conséquence qui découle des chancres d'inoculation cutanée dans 50 0/0 des cas, c'est-à-dire qu'elle a été suivie d'une prompte généralisation de l'infection. Si elle a différé des chancres d'inoculation ordinaires, elle n'a pas ressemblé davantage aux gommes qui se sont ultérieurement développées.

On peut se demander si son aspect spécial ne tient pas à ce qu'il s'est agi d'une réinoculation sur un terrain déjà anciennement tuberculisé. Mais là encore, nous tombons en pleine contradiction. Les réactions aiguës survenues au début chez notre malade ne sont pas sans faire penser à une sorte de phénomène de Koch; or le véritable phénomène de Koch consiste en une nécrose de la peau suivie de cicatrisation rapide, sans lymphangite ni réaction ganglionnaire, tandis que chez notre malade, après une adénopathie aiguë passagère, une petite ulcération a persisté *in loco*, ulcération dont l'examen histopathologique a démontré la nature tuberculeuse.

Il ne faut pourtant pas, à notre avis, abandonner complètement ce point de vue; les faits cliniques n'ont pas la simplicité des faits expérimentaux, et malgré la persistance, au lieu d'inoculation, d'une lésion tuberculeuse, peut-être la lymphangite et l'adénopathie aiguës passagères du début ont-elles été une modalité particulière de la réaction allergique. Peut-être aussi ont-elles été tout simplement la conséquence d'une infection à microbes pyogènes, introduits dans la plaie cutanée en même temps que le bacille de Koch, et qui ont ensuite laissé la place à celui-ci, s'ils n'en ont pas aussi facilité la généralisation rapide.

Si nous quittons maintenant ces considérations théoriques pour revenir aux faits eux-mêmes, il est impossible de ne pas être frappé du contraste existant entre le peu d'importance de la lésion apparue au point d'inoculation et la malignité de l'infection à laquelle cette inoculation a donné naissance. Sept jours après le début de la petite plaie, la première gomme, indice de la généralisation bacillaire, faisait son apparition; dès lors, l'état général n'a cessé de s'aggraver, tandis que de nouveaux nodules gommeux superficiels se montraient dans les points les plus divers; et la mort est survenue par méningite moins de quatre mois après l'accident initial.

Dès l'introduction dans l'économie du bacille, qui, comme nous avons

pu le vérifier, était de type humain, l'infection tuberculeuse a pour ainsi dire brûlé les étapes. Nous ne saurions trop insister sur ce point de notre observation qui, déjà en raison de la rareté du type clinique qu'elle nous présente, par la singularité de son étiologie, par les allures particulières de son début, par les problèmes de pathologie qu'elle soulève, méritait d'être rapportée.

4. **Sur un cas de tuberculose de première infection chez l'adulte.** En coll. avec MM. Léon Kindberg et Étienne Bernard. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1924, p. 1582.

Un homme de 31 ans, originaire de Sardaigne et arrivé à Paris depuis huit mois seulement, succombe en moins de quinze jours à une maladie à début brusque caractérisée par de la fièvre, de la toux avec expectoration muco-purulente, un point de côté droit, puis par un syndrome méningé compliqué d'hémiplégie. L'examen du liquide céphalo-rachidien donne une lymphocytose abondante. L'autopsie montre une granulie récente généralisée aux deux poumons et à tous les viscères. De plus, à la partie inférieure du lobe supérieur du poumon droit se trouve une caverne grosse comme une noisette, de formation récente, sans limite scléreuse, et à laquelle correspond un volumineux ganglion péribronchique entièrement caséeux. Par contre, l'examen minutieux du poumon ne montre ni adhérence pleurale, ni trace de tubercule fibreux ou crétacé.

Les lésions que nous venons de décrire sont exactement celles auxquelles on reconnaît à l'heure actuelle une tuberculose de première infection et dont les caractères viennent d'être rappelés notamment par les publications de Cain et Hillemand et de Paisseau et Lambling; foyer caséeux de fraîche date dans le parenchyme pulmonaire, grosse adénopathie caséeuse, absence complète de lésions cicatricielles reliquats d'une tuberculose ancienne.

La petite caverne de la partie inférieure du lobe supérieur du poumon droit, flanquée de son volumineux ganglion péribronchique, avait toutes les apparences d'un de ces chancres d'inoculation tuberculeux tels que nous les montrent certaines images radioscopiques obtenues chez les enfants fraîchement contaminés et tels qu'on les trouve parfois à l'autopsie des très jeunes sujets. La généralisation de la tuberculose sous forme de granulie mortelle en quelques jours, qui a suivi de près le déve-

loppement de ce chancre d'inoculation, plaide également, chez notre malade, en faveur d'une tuberculose de première infection, évoluant sur un terrain vierge de toute atteinte bacillaire antérieure.

Il est intéressant de noter aussi, en faveur de cette interprétation des lésions anatomo-pathologiques et du syndrome clinique, que notre malade était venu à Paris depuis huit mois seulement pour travailler. Sans doute les raisons qu'il avait d'avoir pu échapper jusque-là à la contamination bacillaire ne sont pas aussi certaines que celles qu'on relève chez les indigènes du Sahara, du Sénégal ou du Soudan. En effet, si l'on s'en rapporte à l'article de Liétard dans le *Dictionnaire Dechambre*, la phtisie est loin d'être rare en Sardaigne, d'où notre homme était originaire.

Il nous a été malheureusement impossible de recueillir des détails sur son existence antérieure, dans son pays natal; mais il n'est pas défendu de croire qu'il ait pu échapper à la contagion tuberculeuse. Transporté depuis peu dans un faubourg parisien, au milieu d'une population plus ou moins misérable d'ouvriers immigrés, ignorants de toute hygiène, il était, plus que tout autre, une proie désignée pour la tuberculose et pour une tuberculose grave rapidement extensive.

Toutes les conditions présidant à l'apparition d'une tuberculose de première infection ont été, avec une grande vraisemblance, réalisées chez ce malade, et les lésions constatées à l'autopsie plaidant de leur côté en faveur de cette hypothèse, nous nous sommes crus autorisés à rapporter son histoire à titre de document.

Sur un cas de toxituberculides agminées. En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et Syphiligraphie*, 7 février 1901.

Éruption constituée par des papules volumineuses, rouge violacé, saillantes ou planes et formant de larges macules. En certains points cette éruption rappelle le pityriasis rubra. Tous les éléments ont débuté par une pustulette dont la base s'est élargie et indurée. Examen bactériologique négatif.

Traitement des tuberculoses cutanées par les applications locales de permanganate de potasse. En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 7 mars 1901.

Une série de malades atteints de lupus ont été traités par des applications directes de poudre de permanganate de potasse sur les ulcérations. Dans un certain nombre de cas cette médication s'est montrée très efficace. Dans d'autres son action a été à peu près nulle.

SYPHILIS

1. **Cytologie du liquide céphalo-rachidien au cours des poussées congestives de la paralysie générale.** En coll. avec le Prof. F. Widal. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1902, p. 704.

2. **Le signe d'Argyll-Robertson et la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien.** En coll. avec le Prof. F. Widal. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1902, p. 225.

3. **Lymphocytose méningée dans l'hémiplégie syphilitique.** En coll. avec le Prof. F. Widal. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1903, p. 535.

4. **Liquide céphalo-rachidien puriforme au cours de la syphilis des centres nerveux. Intégrité des polynucléaires.** En coll. avec M. le Prof. F. Widal et M. L. Boidin. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1906.

Il était intéressant de rechercher si la formule cytologique du liquide céphalo-rachidien, chez les sujets atteints de paralysie générale, normalement lymphocytique, ne subit pas une transformation au moment des ictus congestifs survenant au cours de cette maladie.

Chez deux paralytiques généraux observés par le Prof. F. Widal et par nous, le liquide céphalo-rachidien contenait comme d'ordinaire seulement des lymphocytes. Ces deux malades furent atteints brusquement d'un ictus apoplectique, qui chez le premier entraîna la mort au bout de vingt-quatre heures, chez le second fut suivi d'une hémiplégie qui guérit au bout d'une dizaine de jours. La ponction lombaire, pratiquée après l'ictus, montra dans les deux cas une abondante polynucléose du liquide céphalo-rachidien. A l'autopsie du premier malade on découvrit un foyer d'hémorragie cérébrale. Après la guérison de l'hémiplégie, chez le

deuxième malade, la formule du liquide céphalo-rachidien était redevenue purement lymphocytique, comme avant l'ictus.

Ajoutons que, chez un sujet atteint de méningo-myélite spécifique, nous avons vu, après un ictus, la formule lymphocytique du liquide céphalo-rachidien se transformer en formule à polynucléaires, et la lymphocytose se reproduire peu de temps après.

Ces faits nous montrent comment les poussées congestives, amenant une diapédèse leucocytique intense hors des vaisseaux dilatés, se traduisent cytologiquement par une poussée de polynucléose dans les humeurs. On peut comparer ce qui se passe dans le liquide céphalo-rachidien à ce qui se passe dans la plèvre au cours des pleurésies survenant à la suite des infarctus pulmonaires : dans ce cas de nombreux polynucléaires viennent se mêler aux cellules endothéliales, qui constituent l'élément caractéristique des pleurésies mécaniques des cardiaques, témoignant de l'état congestif du poumon sous-jacent.

Chez cinq malades présentant le signe d'Argyll-Robertson à l'exclusion de tout autre phénomène nerveux, et chez un sixième présentant de plus de l'abolition des réflexes patellaires, l'examen du liquide céphalo-rachidien a montré l'existence d'une lymphocytose abondante. Chez deux de ces malades seulement on notait des antécédents syphilitiques nets; chez un troisième on retrouvait la trace d'un chancre mou. Chez les trois autres, les antécédents syphilitiques faisaient défaut. Le signe d'Argyll-Robertson, comme l'a montré M. Babinski, est cependant tellement lié à la syphilis que nous n'avons pas hésité à soumettre tous les sujets au traitement spécifique.

L'exploration méningée, en montrant la constance de la lymphocytose chez ces six sujets, prouve bien, grâce à ce symptôme anatomique, que le signe d'Argyll-Robertson, même isolé, décèle une altération organique des centres nerveux, accompagnée d'inflammation chronique des méninges.

Douze fois sur treize cas d'hémiplégie syphilitique dont le diagnostic clinique n'était pas douteux, nous avons constaté, avec le Prof. Widal, une lymphocytose nette du liquide céphalo-rachidien.

Dans deux cas, concernant des hémiplégies datant l'une d'un an,

l'autre de deux ans, et améliorées par le traitement, la lympbocytose était discrète et l'examen du culot étalé sur trois lames montrait quatre à cinq éléments par champ d'immersion.

Dans huit cas, la lympbocytose était abondante et atteignait de dix à quarante éléments par champ d'immersion. Il s'agissait d'hémiplégies anciennes ou récentes. Dans un cas la ponction lombaire avait été faite le lendemain de l'ictus; dans un autre l'hémiplégie s'était produite vingt-trois ans auparavant. Presque tous ces malades avaient subi des traitements plus ou moins persévérants. Dans ces huit cas les éléments étaient constitués en majeure partie par des lymphocytes typiques, et aussi par quelques grands mononucléaires et par quelques rares polynucléaires. Chez deux malades, au contraire, les polynucléaires étaient en quantité prédominante; dans un de ces deux cas le liquide céphalo-rachidien était même louche et donnait par centrifugation un culot purulent abondant. Un mois plus tard le liquide était redevenu clair et purement lymphocytique.

Une seule fois, chez une femme frappée d'hémiplégie deux ans auparavant et soumise depuis lors à un traitement intensif et continu, la lymphocytose rachidienne faisait défaut.

Nous avons, par contre, examiné le liquide céphalo-rachidien de treize malades atteints d'hémorragie ou de ramollissement cérébral non syphilitique, vérifiés pour la plupart à l'autopsie. Onze fois le liquide était vierge de tout élément. Dans un cas d'hémorragie cérébrale avec arachnitis calcaire, le liquide contenait uniquement des polynucléaires. Dans un autre cas, concernant un malade de 65 ans atteint de ramollissement par athérome, l'examen du liquide décela une lymphocytose abondante : mais ce malade présentait un signe d'Argyll-Robertson très net.

L'existence d'une lympbocytose abondante au cours de l'hémiplégie syphilitique compte parmi les faits intéressants que nous a révélés la ponction lombaire. Elle nous montre une fois de plus l'importance des lésions méningées au cours des manifestations nerveuses de la vérole.

L'hémiplégie syphilitique se présente en général avec des symptômes assez nets pour qu'on puisse la diagnostiquer sans le secours de la ponction lombaire. On rencontre pourtant parfois en clinique des cas de diagnostic épineux. La présence d'une lymphocytose abondante doit, dans des cas semblables, faire pencher la balance en faveur de la nature syphilitique de l'hémiplégie et engager à instituer une thérapeutique active.

La présence de lymphocytes dans le liquide céphalo-rachidien au cours de la syphilis des centres nerveux est un fait unanimement reconnu. En général le liquide céphalo-rachidien reste clair comme de l'eau de roche. Dans quelques cas on note pourtant l'état louche de ce liquide, ayant macroscopiquement un aspect purulent : le microscope montre alors une abondante polynucléose.

Nous avons observé, avec le Prof. F. Widal et M. Boidin, cet aspect puriforme chez deux malades. La première, atteinte d'hémiplégie syphilitique depuis quatre ans, fut prise subitement de crises épileptiformes : à ce moment la ponction lombaire donna un liquide puriforme avec polynucléose. L'état s'étant amélioré sous l'influence du traitement spécifique, une deuxième ponction lombaire donna un liquide clair, avec 92 0/0 de polynucléaires; ultérieurement la formule devint lymphocytique.

Le deuxième malade, qui souffrait depuis quelque temps d'hémianopsie et de troubles de la mémoire, présenta brusquement des phénomènes cérébraux aigus surtout caractérisés par de la confusion mentale; puis de la somnolence, des vomissements, et une cécité complète. La ponction lombaire donna un liquide puriforme riche en polynucléaires. Cet état s'améliora sous l'influence du traitement spécifique et le liquide céphalo-rachidien redevint limpide et peuplé seulement de lymphocytes.

Dans ces deux cas les examens bactériologiques les plus minutieux sont demeurés négatifs, tant au point de vue microbe qu'au point de vue tréponème de la syphilis. L'aspect des polynucléaires était particulièrement intéressant : ces éléments, contrairement à ce que l'on observe dans les liquides véritablement purulents, se présentaient dans un état de conservation presque parfaite, avec la morphologie et les affinités tinctoriales des éléments polynucléaires que l'on voit sur les préparations de sang. Cette particularité a une réelle valeur au point de vue de l'interprétation pathogénique des phénomènes morbides au cours desquels s'observe l'état puriforme du liquide céphalo-rachidien dans la syphilis. Ces phénomènes aigus, aggravant subitement la syphilis chronique des centres nerveux, sont le fait de poussées congestives aiguës. Il est permis de supposer que le polynucléaire n'est ici que le témoin d'une hyperémie méningée; son état de conservation traduit l'absence de lutte contre les microbes pyogènes habituels qui altèrent si profondément l'aspect des phagocytes. Pratiquement la constatation de leucocytes polynucléaires

bien conservés donne la preuve qu'on est en présence d'un liquide aseptique et doit faire pencher le diagnostic en faveur d'une affection de nature syphilitique du système nerveux.

5. **Parotidite syphilitique bilatérale avec paralysie faciale gauche.** — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1919, p. 510.

Chez un soldat de vingt-deux ans se développa, sans phénomènes généraux, ni douleur, une tuméfaction de la parotide gauche, suivie, trois jours plus tard, d'une tuméfaction de la parotide droite. Cette tuméfaction des deux glandes augmenta progressivement. Au bout d'un mois apparut une paralysie faciale gauche. Au bout de deux mois, les deux parotides étaient devenues énormes, d'une dureté ligneuse, si bien qu'on pensa à la possibilité d'une tumeur maligne. Un traitement par l'iodure de potassium amena la guérison avec une extrême rapidité.

Par suite de certaines difficultés, nous n'avons pu faire la réaction de Wassermann, et nous n'avons, d'autre part, pu déceler dans les antécédents personnels et héréditaires de notre malade, pas plus que dans l'examen de ses différents appareils, la moindre trace de sypbilis. La nature spécifique de la parotidite ne nous paraît pourtant pas douteuse.

Une mycose seule aurait pu être influencée favorablement par le traitement ioduré ; mais, d'une part, nous ne connaissons pas de cas de parotidite sporotrichosique ; d'autre part, si l'actinomycose peut envahir la parotide, elle infiltre en même temps tous les tissus de la région, et dans notre cas la tuméfaction était, au contraire, étroitement localisée à la glande. Il est, du reste, douteux qu'une actinomycose cervico-faciale eût fondu avec une telle rapidité sous l'action du traitement ioduré.

Notre observation se rapproche beaucoup de celles qui sont relatées dans la thèse de Vuillet. Cet auteur a pu rassembler trente cas dans lesquels la parotide a été touchée par la syphilis, soit seule, soit conjointement avec les autres glandes salivaires, ou même les glandes lacrymales, réalisant un syndrome de Mikulicz. Depuis le travail de Vuillet, MM. de Massary et Tockmann ont rapporté aussi une observation de syndrome de Mikulicz d'origine syphilitique.

Dans certains faits cités par Vuillet, notamment dans le cas observé par lui-même, guéri par le salvarsan, et dans le cas de Morestin, il a été,

comme chez notre malade, impossible de déceler l'existence d'une syphilis antérieure. Chez le malade de Vuillet, la réaction de Wassermann a même été négative.

D'après Vuillet, la paralysie faciale ne serait pas rare dans le syphilome parotidien. Dans le cas de Morestin, elle portait seulement sur le facial supérieur. On comprend que l'apparition d'une paralysie faciale compliquant une tuméfaction considérable avec induration de la parotide puisse faire songer à l'existence d'une tumeur maligne de cette glande. Dans notre observation, la bilatéralité de la lésion nous a fait repousser ce diagnostic ; mais le syphilome parotidien peut être unilatéral, et c'était le cas chez le malade de Morestin.

Ceci explique qu'un certain nombre d'exemples de syphilis tertiaire des glandes salivaires aient été rapportés par des chirurgiens qui, avant de pratiquer l'ablation de la tumeur, ont jugé prudent d'instituer le traitement d'épreuve. C'est là une mesure excellente, et le fait nouveau que nous venons de relater ici montre qu'il est toujours sage d'y recourir en pareille circonstance.

6. Particularités de l'image radioscopique dans un cas de syphilis de l'estomac.
En coll. avec MM. Cl. Gautier et Raulot-Lapointe. — *Gazette des Hôpitaux*, 1921, n° 20, p 309.

La syphilis gastrique se présente sous des aspects cliniques assez divers, suivant la localisation, l'extension et l'évolution des lésions anatomiques. Certaines autopsies, certaines pièces opératoires ont mis en lumière ces différences anatomo-pathologiques ; mais c'est à la radiologie surtout que nous devons de les mieux connaître.

L'observation suivante emprunte son intérêt à l'examen radioscopique qui, dans un cas d'hématémèse chez une syphilitique, nous a permis de préciser le siège de la lésion stomacale et de vérifier la régression sous l'action du traitement spécifique.

Une femme de 35 ans, sans aucun passé dyspeptique, après 24 heures d'inappétence et de douleurs gastriques modérées, fut prise d'une violente hématémèse rouge. Cette hématémèse marqua la fin de tous les accidents, qui ne reparurent plus. L'absence de troubles gastriques antérieurs, la bizarrerie des symptômes, l'existence d'une anachlorhydrie complète à l'examen du suc gastrique firent soupçonner l'intervention de

la syphilis, qui fut retrouvée dans les antécédents de la malade sous la forme d'une choroïdite, traitée avec succès, dix ans auparavant, par le mercure. La réaction de Wassermann fut d'ailleurs positive.

L'examen radioscopique montra, à mi-hauteur de l'estomac, une tache claire, arrondie, de chaque côté de laquelle la grosse tubérosité et le bas-fond de l'estomac communiquaient par une mince traînée de bismuth. Sous l'influence d'un traitement par l'arsénobenzol, cette tache claire s'atténua progressivement et puis finit par disparaître.

L'hématémèse, accident isolé de la syphilis gastrique, signalé déjà par Fiouppe, Murchison, Chiari, Soudey, Dieulafoy, a été évidemment, chez notre malade, le symptôme révélateur de lésions évoluant insidieusement depuis quelque temps déjà. Cette lésion a été certainement une épaisse infiltration syphilitique occupant une des faces de l'estomac et faisant une forte saillie dans la cavité de l'organe : ainsi peut s'expliquer seulement l'aspect de l'image radioscopique. Il est impossible de ne pas être frappé des analogies qui existent entre cette image et celle des biloculations gastriques. Au lieu du mince trait noirâtre qui, dans la biloculation, unit la grosse tubérosité au bas-fond de l'estomac, il en existait deux chez notre malade; mais l'on n'en avait pas moins l'impression de deux poches superposées, communiquant entre elles par deux étroits canaux. Or, on a signalé que la biloculation gastrique peut être d'origine syphilitique.

Deux caractères de la lésion observée à l'écran chez notre malade sont d'une importance considérable. C'est, en premier lieu, la parfaite mobilité de l'estomac et, en second lieu, la parfaite indolence de cette lésion à la pression profonde. Ce sont là deux particularités qui ont été signalées par Bard dans les syphilomes de l'estomac et qui font défaut dans l'ulcère simple et dans le cancer de cet organe.

Enfin, la disparition progressive, sous l'influence du traitement arsenical, de l'image anormale, si nettement visible, n'a pas été un des points les moins impressionnants de cette observation.

7. Myosite syphilitique secondaire et gomme syphilitiques des muscles du mollet.
En coll. avec M. R.-J. Weissenbach. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1921, p. 896.

La première observation concerne une myosite subaiguë, ayant débuté

brusquement par des phénomènes douloureux en pleine période secondaire d'une syphilis méconnue, mais reconnaissable à la présence de plaques muqueuses du pharynx et de ganglions cervicaux et sus-épitrochléens. Cette myosite se traduisait par une tuméfaction dure, localisée au tiers moyen du mollet gauche et faisant corps avec la masse musculaire; les téguments, légèrement rosés, adhéraient au plan profond, dans la région correspondant à la tumeur. Le pied était maintenu en extension forcée par la contracture musculaire et toute tentative de flexion amenait de vives douleurs, La guérison survint rapidement sous l'influence d'un traitement mercuriel et ioduré.

La précocité de cette myosite, au cours d'une infection syphilitique, constitue un fait exceptionnel. De plus, c'est un exemple remarquable de ces manifestations de la syphilis débutant brusquement, avec des réactions locales vives et douloureuses, dont il est bon de ne pas oublier l'existence.

La deuxième observation a trait à des gommes syphilitiques développées insidieusement dans le corps des muscles jumeaux et des péroniers latéraux du côté droit. Ces gommes ont évolué pendant plusieurs années sans provoquer autre chose que de la lourdeur du membre inférieur correspondant; tardivement seulement, quelques douleurs s'étaient montrées sous l'influence de la marche et de la station debout. Les mouvements du pied étaient peu gênés. Là encore il s'agissait d'une syphilis ignorée et jamais traitée, mais facilement reconnaissable à l'existence d'une large syphilide tertiaire en évolution à la région dorso-lombaire et de cicatrices caractéristiques. Un traitement par le néo-salvarsan amena la régression rapide de ces gommes.

Dans cette observation, le point intéressant a été la tendance de la syphilis à donner des localisations musculaires, car, indépendamment des gommes précitées, il existait un nodule gommeux dans les muscles épicondyliens du côté droit, et une cicatrice profonde, étoilée, adhérente aux plans profonds dans la région sous-claviculaire gauche, indiquait que le grand pectoral avait été, trois ans avant, le siège d'une gomme, qui, après s'être fistulisée, avait guéri spontanément.

. **Un cas d'arthropathie tabétique aiguë inflammatoire. Étude clinique et anatomie pathologique.** En coll. avec MM. Léon Kindberg et P.-N. Deschamps. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1921, p. 1170.

9. **Les arthropathies tabétiques aiguës inflammatoires.** En coll. avec MM. Léon Kindberg et P.-N. Deschamps. — *Gazette des Hôpitaux*, 1921, n° 57, p. 901.

Un homme de cinquante et un ans, jusque-là en parfaite santé, ressent soudain une douleur atroce dans le mollet gauche. Il est obligé de s'aliter immédiatement. Le lendemain, la fièvre apparaît, le membre inférieur gauche se tuméfie, devient rouge et chaud, et, cinq jours après, le malade entre à l'hôpital avec le diagnostic de phlegmon de la jambe.

A ce moment, nous constatons que la jambe gauche est le siége d'une énorme tuméfaction d'aspect phlegmoneux, s'étendant du cou-de-pied jusqu'au genou. La peau est d'une rougeur érysipélateuse, brûlante au toucher ; les plans profonds sont infiltrés. L'articulation du genou est le siége d'un léger épanchement, décelable par le choc rotulien. Il n'y a pas d'adénite crurale. La température est à 40°, le pouls à 110. Le malade est déprimé, indifférent. Il délire pendant la nuit. L'examen hématologique révéle une hyperleucocytose à 24 000 avec 95 0/0 de polynucléaires neutrophiles.

Les jours suivants, l'état général reste le même. La fièvre reste élevée. La rougeur et la tuméfaction remontent jusqu'à la racine de la cuisse. Treize jours aprés le début des accidents on constate une dislocation compléte de l'articulation du genou. Le diagnostic d'*arthropathie tabétique aiguë inflammatoire* s'impose.

Il existe d'ailleurs un signe d'Argyll Robertson, une abolition compléte des réflexes achilléens et une abondante leucocytose du liquide céphalo-rachidien. Quelques jours plus tard le malade a même présenté de la rétention d'urine.

Peu à peu les phénoménes inflammatoires locaux ont rétrocédé, ne laissant plus derrière eux que la dislocation articulaire, mais la fièvre a persisté, s'accompagnant d'amaigrissement, d'atrophie musculaire diffuse et à progression rapide, d'incontinence d'urine, le malade restant constamment plongé dans la stupeur. Puis une eschare sacrée a fait son apparition et une broncho-pneumonie a hâté la terminaison fatale qui est survenue un mois et demi après l'apparition des premiers symptômes.

A l'autopsie, la cavité de l'articulation du genou a été trouvée agrandie, remplie de fongosités rougeâtres mais sans épanchement purulent. Tous les ligaments étaient détruits ; les extrémités osseuses dépouillées de leur cartilage étaient érodées.

L'examen histologique de la moelle a montré, indépendamment des lésions classiques d'un tabes incipiens avec méningite chronique, des lésions extrêmement marquées des cellules, des cornes antérieures de la moelle, réalisant une véritable poliomyélite aiguë généralisée à tout l'axe spinal.

Cette observation, qui a été la base d'un mémoire publié avec MM. Léon Kindberg et P.-N. Deschamps, constitue un exemple remarquable de ces *arthropathies tabétiques aiguës inflammatoires*, débutant brusquement, comme peuvent le faire les arthropathies tabétiques classiques, mais se distinguant de celles-ci par l'existence de douleurs particulièrement vives, par leur aspect local franchement phlegmoneux et par l'existence de phénomènes fébriles intenses et durables.

Des observations plus ou moins semblables à la nôtre ont été rapportées par Charcot, Ball, Bourceret, Kredel, Fort, Raymond, Zœppritz, Brissaud, Bauer et Gy, Chaumié et Barré. Certaines de ces arthropathies aiguës inflammatoires se sont, dans la suite, transformées en arthropathies tabétiques banales; mais d'autres ont, comme chez notre malade, entraîné la mort en quelques semaines dans le marasme. Elles doivent donc être considérées comme d'un pronostic sévère.

La première idée qui vient à l'esprit en face de faits semblables est qu'il s'agit d'une localisation septique sur une articulation déjà touchée par le tabes, d'autant plus que certains cas ont abouti à la suppuration; mais, dans aucune des observations publiées, la nature de l'infection responsable des accidents n'a pu être établie. Bien plus, là où l'existence d'une suppuration de la jointure a permis des examens bactériologiques faciles, le pus s'est montré stérile et n'a pas tuberculisé le cobaye (Fort, Brissaud, Bauer et Gy). Chez notre malade, trois hémocultures sont restées sans réponse; même absence de résultat avec le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde et des fièvres paratyphoïdes. Aucune collection suppurée ne s'est développée pendant toute la durée de la maladie, aussi bien dans l'articulation atteinte qu'en tout autre point du membre enflammé.

Nous avons au contraire l'impression que, dans les arthropathies tabétiques aiguës inflammatoires, ce sont les lésions articulaires qui débutent et que les accidents généraux n'en sont que la conséquence.

Parmi les observations d'arthropathies tabétiques aiguës inflammatoires, la nôtre est la seule où l'examen histologique de la jointure malade

ait été pratiqué. Cet examen apporte certains renseignements précis sur la nature des accidents. Comme le note expressément M. le professeur Letulle, qui a bien voulu étudier spécialement les extrémités osseuses, les lésions semblent avoir porté primitivement sur la capsule articulaire elle-même et les altérations osseuses n'ont été que secondaires. Macros-



Fig. 1. — Coupe de la synoviale. Infiltration périvasculaire à plasmazellen.

copiquement, les secondes étaient beaucoup moins importantes que les premières. Il s'agit donc bien d'une arthrite, mais d'une arthrite ne rappelant en rien celles que provoquent les agents septiques ordinaires : gonocoque, streptocoque, staphylocoque ou pneumocoque. Rien ne pouvait non plus faire songer à la tuberculose.

Deux sortes de lésions se trouvaient juxtaposées : d'abord des lésions de nécrose fibrinoïde très étendues, visibles au niveau des ligaments et

de la synoviale, qui expliquent aisément la dislocation rapide de l'articulation. En second lieu, des lésions inflammatoires subaiguës avec infiltration accentuée en certains points par des éléments mononucléaires; quelques endroits montraient même une tendance à la restauration cicatricielle.

Il est logique de se demander si, chez notre malade, syphilitique avéré, ces lésions ne peuvent relever de la syphilis, qui est d'ailleurs capable de réaliser occasionnellement dans certains organes un semblable processus de nécrose rapide. En faveur de la syphilis, nous avons relevé également, sur certaines coupes de la synoviale, des altérations artérielles et particulièrement une infiltration périvasculaire intense à plasmazellen rappelant d'assez près ce que réalise la syphilis. Mais, d'autre part, il n'existait en aucun point de gommes miliaires, et la recherche du tréponème dans les tissus malades est demeurée sans résultat. Si la syphilis était en cause dans ce cas, il ne s'agissait pas du processus chronique habituel dans cette maladie, mais d'une sorte de syphilome aigu diffus articulaire.

En face de semblables constatations anatomo-pathologiques, plutôt que d'admettre l'existence d'un simple trouble trophique, nous sommes portés à croire que la syphilis a été la cause directe de ces lésions à la fois destructives et inflammatoires.

Puisque, dans notre observation, les symptômes cliniques ont bien été, dans leurs grandes lignes et malgré quelques phénomènes anormaux, caractéristiques d'une arthropathie tabétique, nous inclinons même à penser avec Barré que la syphilis pourrait bien être directement à la base de toutes les arthropathies tabétiques, le tabes lui-même intervenant pour donner une physionomie spéciale à la maladie, en raison de l'hypotonicité musculaire, des troubles de la sensibilité profonde et des désordres de l'innervation sympathique dont il est la cause.

Il nous reste maintenant à rechercher la raison des phénomènes pseudo-phlegmoneux locaux et de la réaction générale déclenchés par l'apparition de cette arthropathie tabétique. Nous nous demandons s'il ne peut, aux dépens des tissus nécrosés et peut-être déjà transformés par la syphilis, se constituer, sous l'influence des ferments organiques, des albumines hétérogènes et nocives. La présence *in situ* de ces toxalbumines peut expliquer les réactions inflammatoires de voisinage; leur passage dans la circulation sanguine, la fièvre, le délire, l'atteinte pro-

fonde de l'état général. Nous nous demandons même si ces toxalbumines ne sont pas pour quelque chose dans la production des lésions si intenses des cellules des cornes antérieures visibles sur les coupes de la moelle. Ces lésions des cellules nerveuses médullaires nous paraissent en effet avoir joué un rôle dans la production de l'atrophie musculaire diffuse et rapide et de la rétention d'urine survenues chez notre malade d'une façon précoce, plusieurs semaines en tout cas, avant la bronchopneumonie qui a hâté l'issue fatale.

Au point de vue pratique, ce que nous avons dit de l'origine syphilitique probable des arthropathies tabétiques est un encouragement à mettre en œuvre le traitement spécifique intensif dés qu'on se trouve en face d'une de ces arthropathies et notamment de la forme aiguë inflammatoire. Chez notre malade, des injections intraveineuses répétées d'arsénobenzol n'ont pas entravé la marche impitoyable des accidents, mais l'examen histologique de la synoviale articulaire y a montré, au milieu des lésions, des points en état de réparation évidente. Barré a soutenu que le traitement syphilitique est efficace et, à propos de notre communication à la Société médicale des hôpitaux, le Prof. Menetrier a déclaré avoir vu une arthropathie tabétique guérir sous l'influence d'un traitement par l'arsénobenzol. Sans doute, on ne peut espérer remplacer ce qui a été détruit, mais on peut peut-être empêcher la production de délabrements nouveaux. A plus forte raison, chez les tabétiques avérés, l'apparition du moindre symptôme ostéo-articulaire est une indication formelle de traitement mercuriel, ioduré, ou, mieux encore, arsenical.

Peut-être aussi, certaines arthropathies aiguës inflammatoires sont-elles justiciables d'une thérapeutique spéciale. En face de la persistance de la fièvre et de l'aggravation de l'état général, il serait logique d'ouvrir largement la jointure, de curetter la cavité articulaire, d'abraser, en un mot, les tissus nécrosés dont la résorption constitue un danger. Jusqu'à présent, la chirurgie des arthropathies tabétiques n'a eu pour but que des restaurations fonctionnelles ou le traitement de l'articulation secondairement infectée. Avec les arthropathies aiguës inflammatoires se présente une nouvelle indication opératoire que l'on n'aura sans doute à discuter que d'une façon trés exceptionnelle, mais dont il est bon d'être averti.

INFECTIONS PARASITAIRES

1. Un cas d'infestation mortel à trichocéphales. En coll. avec M. le Prof. LETULLE. — *Revue de Médecine et d'Hygiène tropicale*, 1905, t. II, p. 17.

Le trichocéphale est le plus souvent un hôte inoffensif de l'intestin humain. Pourtant lorsqu'il s'y trouve en grande abondance il peut déterminer trois ordres de troubles morbides :

1° Des symptômes intéressant le tube digestif : catarrhe et ulcérations du gros intestin; symptômes appendiculaires.

2° Des symptômes nerveux. : crises épileptiformes, céphalalgie, méningisme et même paralysies.

3° Des modifications du sang : anémie plus ou moins intense avec toutes ses conséquences.

Un jeune nègre de 15 ans observé par nous, après avoir présenté pendant plusieurs semaines quelques troubles gastriques, de la fatigue, de l'essoufflement et même une décoloration toute particulière des téguments, fut pris en même temps que de fièvre, d'épistaxis à répétition ayant entraîné la mort au bout de huit jours. L'examen du sang avait révélé une anémie intense. Le séro-diagnostic et l'hémoculture restèrent négatifs.

L'autopsie permit de constater l'intégrité de tous les appareils avec *sidérose marquée du foie, de la rate et des reins.*

Le cæcum et l'appendice contenaient une grande quantité de trichocéphales.

En présence de ces résultats nous avons conclu à l'existence d'une infestation à trichocéphales ayant déterminé une anémie progressive et des épistaxis mortelles.

Les observations de Gibson, Borchardt, Moosbruger, Morsasca,

Becker et Sandler, rapprochées de la nôtre, permettent de conclure à l'existence d'une anémie spéciale, en apparence protopathique, mais due en réalité au trichocéphale. Tantôt elle revêt l'aspect d'une chlorose simple, évoluant vers la guérison après l'expulsion des parasites intestinaux, tantôt elle rappelle les allures de l'anémie pernicieuse progressive et s'accompagne d'hémorragies si graves que la mort peut en être la conséquence.

Il est probable que le mécanisme de l'anémie due au trichocéphale est comparable à celui de l'anémie botriocéphalique, et qu'elle relève de poisons sécrétés par le parasite, spécialement nocifs pour les globules rouges.

2. **Un cas de dysenterie amibienne.** Réunion médico-chirurgicale de la Vᵉ Armée. 16 septembre 1916. — *Presse Médicale*, 1916, nº 64, p. 522.

Nous avons, dans cette communication, attiré l'attention sur l'existence de l'amibiase intestinale dans le secteur de la Vᵉ Armée où elle n'avait pas encore été signalée. Nous avons à ce propos rapporté l'observation d'un cas de dysenterie amibienne ayant entraîné la mort en 12 jours. Le soldat qui en était porteur n'avait jamais quitté la France et avait contracté la dysenterie sur le front français.

La terminaison fatale a été hâtée par l'apparition d'une pneumonie survenue alors que l'état du sujet était très précaire. A l'autopsie, les lésions ulcéreuses, absolument caractéristiques, occupaient toute la longueur du gros intestin. Tout le lobe inférieur du poumon droit était hépatisé.

Les amibes étaient tellement nombreuses dans les selles qu'on en trouvait plusieurs dans chaque champ microscopique.

3. **Un cas de bilharziose vésicale traitée par les injections intraveineuses de chlorhydrate d'émétine.** En coll. avec M. P. Lanrouéjoul. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1918, p. 640.

Nous avons eu l'occasion pendant la guerre d'observer aux armées de nombreux soldats indigènes atteints de bilharziose vésicale. Ayant eu connaissance, en 1918, du travail de Diamantis (du Caire) préconisant le

traitement de cette maladie par les injections intraveineuses de chlorhydrate d'émétine, nous avons utilisé ce procédé chez un Malgache de 22 ans, présentant pour la première fois de sa vie, depuis un mois et demi, des douleurs à la fin de la miction, avec émission d'urines sanglantes à ce moment, le tout coïncidant d'ailleurs avec un état général excellent.

Le sédiment urinaire présentait au microscope des masses de globules rouges, de leucocytes et un très grand nombre d'œufs de Schistosomum hœmatobium d'où sortaient des embryons ciliés quand on avait ajouté un peu d'eau à l'urine. L'éosinophilie sanguine était à 29 0/0.

Ni le repos ni le régime lacté n'avaient fait disparaître les douleurs et les hématuries et l'aspect du sédiment restait invariable.

C'est alors que nous avons institué le traitement par les injections intraveineuses de chlorhydrate d'émétine suivant le rythme suivant :

	Injections intraveineuses de chlorhydrate d'émétine
Le 12 janvier 1918	0 gr. 01
Le 16 —	0 gr. 01
Le 17 —	0 gr. 02
Le 20 —	0 gr. 04
Le 23 —	0 gr. 06
Le 27 —	0 gr. 08
Le 31 —	0 gr. 10
Le 5 février	0 gr. 10
Le 8 —	0 gr. 10
Le 11 —	0 gr. 10
Le 14 —	0 gr. 10
Le 17 —	0 gr. 10
Le 20 —	0 gr. 10

Pendant toute la durée de ce traitement les douleurs et les hématuries ont persisté. Trois jours après la fin du traitement elles ont commencé à s'amender. A la fin de février elles ont complètement disparu.

L'examen du sédiment urinaire a montré par contre une amélioration plus rapide. Après la troisième injection, les œufs de Schistosomum sont devenus beaucoup moins nombreux; on n'en trouvait plus que quelques-uns, et après centrifugation seulement. Après la cinquième injection les œufs de Schistosomum avaient complètement disparu et il n'a plus jamais été possible d'en découvrir.

A partir de la fin de février on ne trouvait plus après centrifugation de l'urine qu'un culot de leucocytes surtout éosinophiles et quelques globules rouges.

Les injections intraveineuses de 0 gr. 01 à 0 gr. 08 d'émétine n'ont provoqué chez le malade aucune réaction générale appréciable. Après chaque injection de 0 gr. 10 d'émétine le patient a éprouvé une sensation de vertige assez intense, l'obligeant à rester étendu pendant 10 à 15 minutes. Puis il se relevait et se trouvait de nouveau dans son état normal. Après chaque injection nous avons constaté de plus un abaissement très passager de la tension artérielle prise au Pachon : 1 à 3 centimètres pour la pression maxima; 1 centimètre pour la pression minima.

Enfin pendant tout le traitement et après sa cessation, l'appétit est resté excellent. Il n'y a en aucun moment ni asthénie, ni impotence musculaire, comme cela a été parfois signalé après ce mode de traitement.

Nous savons que des rémissions spontanées peuvent se produire au cours de la bilharziose vésicale; mais la connaissance des observations antérieures de Diamantis nous incline à voir dans l'amélioration survenue chez notre malade, consécutivement au traitement émétinien, autre chose qu'une coïncidence. Nous avons été surtout frappés de la disparition rapide des œufs de Schistosomum hœmatobium dans les urines.

Peut-être le traitement de la bilharziose vésicale par les injections intraveineuses de chlorhydrate d'émétine ne réalise-t-il pas la stérilisation de l'organisme; mais il paraît susceptible de faire disparaître les symptômes pénibles de la maladie : la douleur à la miction et l'hématurie.

4. Évolution de l'éosinophilie sanguine au cours de l'ankylostomose duodénale.
En coll. avec P. Lantuéjoul. — *Annales de Médecine*, 1920, n° 4, p. 409.

La constatation d'une éosinophilie sanguine élevée chez un grand anémique doit immédiatement faire penser à la possibilité d'une ankylostomose duodénale et inciter à pratiquer l'examen microscopique des matières fécales. L'intérêt de ce phénomène, en ce qui concerne le diagnostic, est de notoriété courante. On semble, par contre, s'être assez peu préoccupé en France (sans doute en raison de la rareté actuelle de

l'ankylostomose dans notre pays) de ce que devient cette éosinophilie quand la maladie est abandonnée à elle-même et surtout quand elle guérit sous l'influence d'une thérapeutique appropriée.

Ayant eu l'occasion d'observer et de traiter avec succès par le thymol un cas d'anémie grave par ankylostomose, nous avons été frappés de la singulière évolution de l'éosinophilie sanguine, et c'est sur ce point que nous avons particulièrement insisté dans un mémoire publié avec M. Lantuéjoul.

Le sujet que nous avons observé était un homme de 58 ans, instituteur venant de la Martinique. Il était atteint d'une anémie profonde ayant débuté plusieurs années auparavant. Des œdèmes apparaissaient déjà et l'on voyait s'ébaucher le tableau de « la cachexie séreuse » décrite jadis dans les Antilles. L'examen des selles révéla la présence d'œufs d'ankylostomes. L'administration de 6 grammes de thymol, répétée une deuxième fois au bout de 8 jours, entraîna l'expulsion de nombreux ankylostomes.

Le tableau ci-après montre avec quelle rapidité l'anémie a rétrocédé consécutivement au traitement par le thymol. L'augmentation graduelle des globules rouges a même abouti à un certain degré de polyglobulie dont le maximum fut atteint deux mois et demi après le début du traitement avec 5 millions 640 000 éléments par millimètre cube. Le taux de l'hémoglobine n'a pas suivi les globules rouges dans leur ascension : il n'a pas dépassé 90 0/0. Une polyglobulie temporaire pouvant aller jusqu'à 6 millions et même jusqu'à 7 millions de globules rouges a été déjà observée par Boycott dans des cas d'anémie par ankylostomose rapidement améliorés par le traitement.

Le nombre global des leucocytes, qui était de 12 000 par millimètre cube avant le début du traitement, a subi ultérieurement une augmentation passagère. Le maximum a été de 20 800 leucocytes par millimètre cube 4 semaines après la première prise de thymol ; 15 jours plus tard le chiffre des leucocytes était devenu normal ; cette hyperleucocytose est d'observation courante dans l'anémie par ankylostomose.

Le point qui nous a paru le plus intéressant est, comme nous l'avons dit au début, l'évolution de l'éosinophilie : elle était avant le traitement de 16 0/0 ; elle est montée à 25 0/0 6 jours après la première administration de thymol qui aboutit à l'expulsion de la plus grande masse d'ankylostomes. Après la deuxième prise de thymol, elle oscilla d'abord entre

DATES	NOMBRE DE GLOBULES ROUGES	NOMBRE DE GLOBULES BLANCS	HÉMOGLOBINE	VALEUR GLOBULAIRE	POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES %	POLYNUCLÉAIRES ÉOSINOPHILES %	MONONUCLÉAIRES %	POLYNUCLÉAIRES BASOPHILES %	POIDS
17 avril. . . .	2 280.000	8 000			68.6	14	17	0,3	61 kg 700
1er mai	1.800.000	12 000			64	16	20	0	61 kg
2 mai.	Prise de six grammes de thymol. — Expulsion de nombreux ankylostomes.								
8 mai. . . .	2 760.000	9.000	50 %	0,90	47	25	27	1	60 kg 700
9 mai.	Prise de six grammes de thymol. — Expulsion de rares ankylostomes.								
16 mai	3.780.000	10.400	00 %	0,79	49,6	24	26	0,3	61 kg
23 mai	3,660 000	4.800	60 %	0,81	41	23	34	1,7	65 kg
30 mai . . .	5.289.600	20.800	70 %	0,65	53,2	25	21,2	0,6	64 kg
2 juin. . . .	5.000.000	16 000	70 %	0,70	34,33	37	26,66	2	63 kg
7 juin. . . .	5.100.000	14 400	73 %	0,73	50	23,5	25	1,5	63 kg 500
10 juin . . .	4.520 000	8.800	75 %	0,82	44,85	26,57	28,57	0	63 kg 500
17 juin	5 400 000	9.600	80 %	0,74	44,5	27	28,5	0	64 kg 500
4 juillet. . . .	5.496.000	6 800	85 %	0,77	49,66	20,66	29,66	0	66 kg 500
27 juillet . .	5.380.000	5.600	85 %	0,79	54	13,3	32,7	0	66 kg 700
20 août. . . .	5 640.000	5.600	90 %	0,79	66	8	25	1	62 kg 400
11 septembre.	5.260 000	7.200	85 %	0,80	68	7.33	24,66	0	62 kg 500
3 octobre. . .	4.730 000	10 400	85 %	0.86	70.6	7,8	21	0,6	62 kg 300

23 et 25 0/0 pour parvenir au bout d'environ 3 semaines à son point culminant : 37 0/0. Pendant 3 semaines encore, elle resta entre 23 et 27 0/0; puis redescendit graduellement; 5 mois après le traitement elle était pourtant encore entre 7 et 8 0/0.

Une élévation anormale de l'éosinophilie sanguine peut être considérée comme de règle chez les individus infestés par l'ankylostome duodénal; et non seulement chez ceux qui présentent des troubles digestifs et de l'anémie, mais aussi chez ceux qui hébergent ce parasite sans aucun dommage apparent pour eux-mêmes.

On sait que l'apparition de cette éosinophilie est très précoce, puisqu'on a pu la constater 3 semaines après l'infestation expérimentale.

Au cours même de l'ankylostomose on a pu la voir monter jusqu'à 72 0/0 du chiffre des leucocytes ; de telles proportions s'observent chez des sujets jeunes infestés depuis peu de temps et sans anémie.

Chez les sujets anémiques on ne voit pas en général des chiffres aussi élevés et lorsque l'anémie devient extrême l'éosinophilie peut même disparaître. Le fait a été particulièrement observé par les médecins de la Commission américaine chargés de la lutte contre l'ankylostomose à Porto-Rico. Dans cette île où la Commission a eu affaire surtout au « necator americanus », nématode très voisin de l'ankylostome duodénal et déterminant chez l'homme des troubles morbides identiques, l'absence d'éosinophilie chez les anémiques est regardée comme un pronostic grave.

Et maintenant comment se comporte l'éosinophilie quand les parasites sont expulsés de l'intestin? D'après Boycott, quand l'éosinophilie est élevée, le traitement est suivi d'un retour graduel à la normale; mais, chez les sujets très anémiques avec éosinophilie peu intense ou au-dessous de la normale, le rejet des ankylostomes peut entraîner l'apparition d'une éosinophilie plus accentuée. L'ascension du nombre des éosinophiles après le traitement, si nette chez notre malade, ne constitue donc pas un fait exceptionnel. Cette ascension n'est du reste que temporaire.

Dans notre cas, le maximum a été atteint un peu plus de 3 semaines après le traitement ; chez un malade de Boycott un mois et demi après, et, chez un deuxième, 8 jours après. L'accroissement de l'éosinophilie coïncide avec l'augmentation de l'hémoglobine, mais il n'existe pas de parallélisme étroit entre les deux phénomènes; car, tandis que bientôt

l'éosinophilie cesse de croître et commence à décliner, le taux de l'hémoglobine continue à s'élever graduellement.

Même après avoir considérablement décru, l'éosinophilie met un temps très long à revenir à la normale, si même elle y revient jamais dans certains cas. Chez notre malade elle était encore à 7,8 0/0 5 mois après le traitement. Dans une observation de Boycott le sujet conservait 11 0/0 d'éosinophiles près de 3 ans après l'expulsion des ankylostomes. Le même auteur cite le cas de 4 mineurs des Cornouailles qui avaient abandonné la mine depuis plusieurs années et chez qui l'éosinophilie sanguine atteignait de 11 0/0 à 22 0/0, pourtant leur santé était parfaite et l'examen des selles ne permit pas de déceler la présence d'œufs d'ankylostomes.

La longue persistance de l'éosinophilie après l'expulsion des ankylostomes constitue un premier fait digne d'attirer l'attention. Nous savons qu'au contraire l'éosinophilie hydatique est capable de disparaître en quelques heures après l'extirpation d'un kyste hydatique. La persistance d'une éosinophilie anormalement élevée indique par contre la continuation de la maladie hydatique due soit à un autre kyste, soit à une mauvaise évacuation du kyste opéré.

Peut-être la présence presque indéfinie d'une éosinophilie anormalement élevée indique-t-elle dans certains cas que tous les ankylostomes n'ont pas été expulsés sous l'action du vermifuge. Il faut en effet parfois jusqu'à 11 administrations de thymol pour en libérer l'intestin. L'absence de constatation d'œufs dans des selles à l'examen direct ne suffit pas à affirmer la guérison. Alors que cette recherche reste négative, la culture des selles donne encore parfois des larves d'ankylostomes.

Quant à l'ascension temporaire du chiffre des éosinophiles, consécutivement au traitement, sa pathogénie est obscure. On sait que Weinberg et Séguin pensent que l'éosinophilie locale que l'on observe au point de fixation de différentes espèces d'helminthes sur la muqueuse intestinale du cheval est due, non à une formation *in situ* de ces cellules, mais à un afflux des leucocytes éosinophiles du sang vers ce point de fixation des parasites. On peut se demander si, après l'expulsion des ankylostomes, l'apport de la substance vermineuse éosinotactique dans la muqueuse intestinale étant supprimé, l'afflux des éosinophiles du sang vers ce point ne cesse pas lui-même. D'autre part, l'hypergenèse des éosinophiles par la moelle osseuse persiste pendant longtemps. Il est donc possible qu'il

se produise, après la disparition des parasites, une rupture d'équilibre entre le nombre d'éosinophiles déversés dans le sang et le nombre d'éosinophiles qui se fixent dans la muqueuse intestinale, le premier ne commençant à décliner que postérieurement au second.

Si l'on admet au contraire l'existence d'une éosinophilie intestinale primitive, origine de l'éosinophilie sanguine, on peut concevoir qu'une fois le poison vermineux disparu, la prolifération locale des éosinophiles continue quelque temps encore et que ces éléments n'étant plus retenus *in situ* et en partie détruits dans leur lutte contre l'agent nocif puissent passer en plus grande abondance dans la circulation.

Il reste encore une autre hypothèse : en dehors de l'ankylostomose, la diminution ou la disparition des éosinophiles dans les anémies graves constitue un élément de pronostic fâcheux, tandis que les améliorations peuvent être marquées par une poussée d'éosinophilie. On peut donc se demander si l'accentuation de l'éosinophilie sanguine, qui survient après l'expulsion des ankylostomes et qui coïncide d'ailleurs avec une ascension rapide du nombre des globules rouges, n'est pas simplement un phénomène d'ordre banal, commun à toutes les anémies.

Néanmoins, ce phénomène se présente dans l'ankylostomose avec une telle intensité qu'on ne peut s'empêcher d'y chercher quelque chose de spécifique.

5. **Kala-azar tunisien à évolution mortelle chez une adulte.** En coll. avec MM. Léon Kindberg et Étienne Bernard. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1925, p. 537.

Une femme de 26 ans entra en novembre 1924 dans notre service de l'hôpital Bichat pour une maladie consistant avant tout en des accès fébriles quotidiens et une tuméfaction de l'abdomen, maladie ayant débuté 7 mois auparavant en Tunisie, à la Goulette, où cette femme séjournait depuis 18 mois.

L'examen nous révéla la présence d'une énorme rate ptosée jusque dans le petit bassin et tordue sur son pédicule, une anémie peu intense à 3 millions 380 000 globules rouges, une leucopénie à 2000 leucocytes avec 91 0/0 de mononucléaires, si bien que le diagnostic de kala-azar fut

posé. En raison du danger présenté par la torsion de la rate sur son pédicule, la splénectomie fut pratiquée par le Prof. Lecène. La rate, de coloration violacée et parsemée de marbrures blanchâtres, pesait, vide de sang, 1500 grammes. L'examen histologique montra dans le tissu splénique une énorme quantité de leishmania inclus dans de grandes cellules macrophagiques.

Il y eut après la splénectomie une rémission passagère de la maladie, puis cinq jours plus tard les grands accès de fièvre reprirent.

La malade reçut alors sept injections intraveineuses de solution de stébenyl à 1 0/0, aux doses successives de 0 gr. 10 cgr., 0 gr. 20 cgr. deux fois répétées, 0 gr. 30 cgr, deux fois répétées, 0 gr. 40 cgr. et 0 gr. 50 cgr. Ces injections restèrent sans résultat. Les accès fébriles prirent même une intensité plus considérable et la malade succomba huit jours après la dernière injection. La maladie avait duré moins de neuf mois.

Les coupes de la rate ne nous ont pas, au premier abord, montré de grosses lésions. Les corpuscules de Malpighi étaient en nombre sensiblement normal; il n'y avait pas de grosses travées conjonctives; la capsule, épaissie, envoyait des prolongements fibreux qui venaient s'épuiser dans l'intérieur de l'organe. Les corpuscules de Malpighi nous ont semblé peu atteints; les lymphocytes présentaient leur densité habituelle; l'artère était normale. Ce n'est qu'en de très rares points que la réaction macrophagique ambiante pénétrait dans les corpuscules. Dans la pulpe rouge, on distinguait deux aspects différents selon les fragments examinés. En certains points, voisins des infarctus, c'était une congestion intense qui dominait. En d'autres points, et c'est là le fait caractéristique, c'était la *réaction macrophagique*.

Les grands macrophages irréguliers, à noyau clair, excentrique étaient visibles aussi bien en bordure des sinus que dans l'intérieur des cordons de Billroth. Certains contenaient des hématies ou des débris d'hématies. Mais surtout ces cellules se montraient absolument bourrées de parasites. L'infestation de la rate a été évidemment massive. Sur certaines coupes, les macrophages accolés, à limites plus ou moins nettes, semblaient constituer tout le tissu splénique et il était parfois difficile de dire si c'était un cordon complètement transformé qui apparaissait entre le sang des sinus, ou si au contraire on n'était pas en présence d'un sinus bourré de grandes cellules macrophagiques encadrées par des logettes de la pulpe rouge. En tout cas, cette réaction macrophagique, débutant dès la

périphérie des corpuscules de Malpighi, représentait certainement la majorité du tissu splénique.

Le point important est donc ici l'intensité extrême de la *réaction macrophagique allant de pair avec celle de l'infestation parasitaire.*

Un premier point important dans l'histoire de cette maladie est son apparition chez une adulte. On sait que le kala-azar méditerranéen atteint



Fig. 2. — Coupe de la rate. Nombreux macrophages contenant du leishmania. A l'angle inférieur gauche de la figure un macrophage bourré de parasites.

presque exclusivement les enfants. Dans l'Italie méridionale et la région sicilienne qui semblent être le foyer le plus important de cette maladie, ce fait est absolument confirmé et le Prof. Jemma, dont l'expérience est considérable, n'a pas vu un seul cas chez l'adulte. Depuis que Marcel Labbé, Ameuille et Targhetta ont attiré l'attention, en 1918, sur l'existence de la leishamaniose splénique en France, de nombreux cas en ont été signalés chez les enfants et l'on ne cesse d'en signaler ; mais les cas atteignant les adultes restent rares. Nous ne pouvons guère citer que celui de Carnot et Libert concernant un soldat qui avait été infecté en

Macédoine, celui de Klippel et Monier-Vinard concernant une infection contractée au Maroc, et celui de Terrien et Bézard, dont la malade, n'ayant jamais quitté la France, a éprouvé les premiers symptômes du kala-azar dans la région de Nice où elle résidait depuis deux ans.

Par l'âge de notre malade, notre observation se rapproche plus du kala-azar indien que de la leishmaniose méditerranéenne. Elle s'en rapproche aussi par sa gravité.

Depuis six mois, au moment où nous avons vu la patiente pour la première fois, il y avait eu chaque jour un violent accès fébrile. La rate était énorme : vide de sang, immédiatement après la splénectomie, elle pesait 1500 grammes, et son poids réel devait approcher de 3 kilogrammes. Le foie était aussi considérablement augmenté de volume, ce dont on ne put se rendre compte qu'après l'intervention chirurgicale. Tout porte à croire que l'infestation de l'organisme devait être massive chez cette femme, et la figure ci-jointe donne une idée du nombre colossal de leishmania qui existaient dans le tissu splénique seul.

La rate n'était pas seulement volumineuse. Elle était à ce point ptosée qu'elle occupait la partie médiane de l'abdomen et plongeait par son extrémité inférieure dans le petit bassin. Ses rapports normaux et son aspect étaient tellement modifiés que le diagnostic de splénomégalie a paru discutable à certains. Il a pourtant été confirmé par le Prof. Lecène qui a constaté de plus que l'organe était tordu sur son pédicule et menacé d'étranglement. Il a pensé que la splénectomie était nécessaire et nous avons accepté cette intervention qui, si elle est restée le plus souvent sans résultats dans le traitement du kala-azar, a pourtant donné quelques succès.

Chez notre malade, les suites de cette intervention ont d'ailleurs paru favorables. La fièvre a un moment disparu et la formule hématologique s'est améliorée sous forme d'une élévation du chiffre de leucocytes à 10000 et à un retour de la famille hémoleucocytaire à des proportions sensiblement normales.

Cette amélioration n'a été que transitoire. Elle a eu l'inconvénient d'empêcher la malade de suivre le conseil que nous lui avions donné de venir se soumettre à un traitement médical aussitôt remise de son opération. C'est seulement trois semaines après cette opération que, voyant son état s'aggraver à nouveau, elle est venue nous trouver et que nous avons pu commencer chez elle le traitement par les injections intravei-

neuses d'acétyl-p-aminophényl-stibinate de soude, ou stibényl. Nous avions fondé de grands espoirs sur ce médicament qui a donné de beaux succès à Klippel et Monier-Vinard. Jules Renault, Monier-Vinard et Gendron, Terrien et Bézard.

Notre déception a été grande. Sans pouvoir dire que les injections de stibényl aient été mal supportées par notre malade, tant au point de vue local qu'au point de vue général, nous n'avons constaté aucune amélioration et nous avons même eu l'impression que les accès fébriles ont été en gagnant d'intensité. Tandis que chez la malade de Klippel et Monier-Vinard, cinq injections ont amené la disparition de la fièvre, nous avons dû suspendre les piqûres chez notre malade après la septième sans avoir constaté la moindre sédation. Et pourtant nous avions employé des doses plus considérables que Klippel et Monier-Vinard. Notre malade a succombé neuf jours après notre dernière injection. Chose particulière, sept jours avant la mort, deux jours après la cessation du stibényl, l'examen du sang nous a montré une hyperleucocytose à 17000, avec une mononucléose à 51 0/0.

A quoi tient notre insuccès? Peut-être à ce que le traitement par le stibényl a été commencé un peu tardivement: sept mois et demi après le début de la maladie, tandis que chez la malade de Klippel et Monier-Vinard il a été appliqué dès le quatrième mois du kala-azar. Peut-être aussi, comme nous l'avons déjà dit, l'infestation de l'organisme par les leishmania était-elle si massive que toute thérapeutique devenait illusoire.

Nous ne songeons nullement à incriminer le stibényl : les observations antérieures, où il a été employé, montrent qu'il est capable d'enrayer l'évolution de formes graves de la leishmaniose méditerranéenne et d'en amener la guérison. Nous ne pensons pas que nous aurions été plus heureux en utilisant les injections intraveineuses de tartre stibié que dans un article récent le Prof. Rocco-Jemma proclame être le seul médicament d'une efficacité certaine, tandis qu'il met en garde contre les autres dérivés de l'antimoine : stibényl et émétique de soude ou stibyl. Le stibényl a déjà donné nombre de guérisons; une communication récente d'Œlsnitz, Daumas, Liotard et Puech montre que le stibyl est également capable de faire disparaître les symptômes morbides. D'autre part il existe encore, parmi les enfants traités par les injections intraveineuses de tartre stibié, une mortalité de 14 0/0, ce qui n'est pas à

dédaigner pour une maladie pourvue d'une thérapeutique spécifique. Nous pensons donc qu'il ne faut actuellement frapper d'ostracisme aucun des antimoniaux utilisés contre le kala-azar, ni s'étonner lorsqu'on se heurte à un échec.

Nous ajouterons un dernier détail : il nous a été impossible de découvrir chez notre patiente l'origine de son kala-azar. Elle n'a jamais possédé de chien et ne s'est jamais trouvée, nous a-t-elle dit, en contact prolongé avec un de ces animaux. Elle a vécu en Tunisie dans des bâtiments militaires bien aménagés et jamais dans des locaux malpropres et misérables. Rappelons seulement que c'est à la Goulette, où cette pauvre femme est tombée malade, que Cathoire, en 1904, a découvert le premier cas, démontré par l'examen microscopique, de kala-azar méditerranéen. Depuis cette époque, le kala-azar n'a jamais été observé en Tunisie que chez des enfants âgés de 5 mois au moins et de 9 ans 1/2 au plus. Notre observation est donc la première concernant un kala-azar originaire de Tunisie chez l'adulte.

Peu après notre publication à la *Société médicale des hôpitaux*, MM. Burnet et Masselot en ont fait connaître un deuxième constaté à Tunis chez une femme de 38 ans et qui s'est également terminé par la mort.

PATHOGÉNIE DES OEDÈMES BRIGHTIQUES

HYDROPISIES

AZOTÉMIE

URÉMIE CÉRÉBRALE

PATHOGÉNIE DES ŒDÈMES BRIGHTIQUES
ŒDÈMES PAR LE BICARBONATE DE SOUDE
ÉCHANGES CHLORURÉS

1. **Pathogénie des œdèmes brightiques. Action du chlorure de sodium ingéré.** En coll. avec M. le Prof. F. Widal. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1903, p. 678 et 685.

2. **Amaurose suivie d'hémianopsie transitoire au cours d'une néphrite aiguë. Rôle de l'œdème cérébral.** — *Gazette des Hôpitaux*, 1920, n° 57, p. 903.

3. **Formes cliniques et traitement de la rétention chlorurée dans les néphrites.** — *La Pratique médicale française*, 1920, n° 1, p. 1.

4. **La diététique des néphrites.** — *Paris Médical*, 1919, n° 28, p. 34.

La pathogénie de l'œdème brightique a semblé pendant longtemps défier toute tentative d'interprétation. La connaissance des lois qui président à l'isotonie des humeurs de l'organisme, la notion du rôle fondamental joué par le chlorure de sodium dans le maintien de l'équilibre osmotique de ces humeurs devaient faire penser que la rétention de ce sel dans les tissus, en même temps que de son eau de dissolution, pouvait être la cause de l'œdème.

L'insuffisance de l'élimination du chlorure de sodium au cours de certaines néphrites avait été signalée par Frerichs, Bartels, Fleischner, Von Norden, Mariehler, Achard et Loeper, Steyrer, Shauss. En 1902, Claude et Mauté proposèrent une méthode d'exploration des fonctions

rénales fondée sur l'épreuve de la chlorurie alimentaire. Ils estimèrent que la diminution de l'élimination chlorurée est un élément de pronostic fâcheux et commande l'emploi du régime lacté.

Hallion et Carrion réalisèrent l'œdème pulmonaire chez les animaux par injection dans les vaisseaux de solutions hypertoniques de sel. Reichel constata que, si l'on injecte une solution salée en un point de la peau d'un brightique, la résorption du liquide se fait plus lentement que chez un cardiaque. Chez un malade atteint d'ictère infectieux avec rétention chlorurée, le Prof. Chauffard vit des injections répétées de sérum artificiel déterminer une augmentation du poids du corps, puis de l'œdème de la face. Mais, d'autre part, le Prof. Achard estimait que dans la pathogénie de l'œdème brightique il fallait faire entrer en ligne de compte non seulement le chlorure de sodium, mais encore l'ensemble des substances retenues dans le sang.

Avec le Prof. F. Widal nous avons tenté de sortir de l'hypothèse et c'est sur le terrain de l'expérimentation clinique que nous avons cherché la solution de la question.

Plusieurs malades atteints de néphrite de types divers et soumis à un régime exactement connu et uniforme pendant la période d'expérience ont ingéré pendant plusieurs jours une ration quotidienne supplémentaire de 10 grammes de sel. Les urines des vingt-quatre heures étaient soigneusement recueillies et analysées.

Chez deux sujets atteints de néphrite épithéliale, chez lesquels les œdèmes étaient en voie de décroissance et presque complètement disparus, l'ingestion répétée d'un supplément quotidien de 10 grammes de sel a provoqué une augmentation progressive du poids du corps et une réapparition des œdèmes. Chez l'un de ces malades, l'infiltration du tissu cellulaire sous-cutané s'accompagna bientôt d'œdème pulmonaire. Chez le deuxième, un énorme œdème céphalique coïncida avec des crises éclamptiques à répétition. Dans les deux cas l'analyse des urines montra que le sel ingéré avait été retenu dans l'organisme. Chez le deuxième malade l'ingestion des 10 grammes supplémentaires de sel fut même suivie d'un abaissement brusque du taux des chlorures urinaires au-dessous du chiffre habituel.

Chez un troisième sujet atteint de néphrite épithéliale, l'ingestion pendant plusieurs jours de 10 grammes de sel ajoutés au régime ordinaire, au moment où les œdèmes étaient en décroissance, ne fut suivie

d'aucun effet. Les œdèmes continuèrent à fondre et disparurent rapidement. L'analyse des urines montra que le sel ingéré était parfaitement éliminé.

Les résultats obtenus chez les deux premiers malades atteints de néphrite épithéliale mettent hors de doute l'influence de la rétention chlorurée sur la formation des œdèmes brightiques. La simple addition de 10 grammes de sel au régime alimentaire a suffi pour provoquer le retour des hydropisies. Si chez le troisième malade l'ingestion de sel n'a pas entravé la fonte des œdèmes, c'est que la perméabilité du rein pour les chlorures était redevenue largement suffisante, et que le sel ingéré en excès pouvait être rejeté immédiatement au dehors.

L'ingestion d'une grande quantité de sel ne suffit donc pas à provoquer l'apparition des œdèmes chez tous les sujets atteints de néphrite. Il faut encore que cette ingestion surprenne le malade au moment où la perméabilité de ses reins pour les chlorures est fortement abaissée. Cette diminution de la perméabilité rénale coïncide avec les poussées d'œdème, de même que l'effondrement des œdèmes traduit l'amélioration des fonctions d'élimination des chlorures par le rein.

Cette série d'expériences met donc hors de doute que les œdèmes brightiques sont dus à l'accumulation dans les espaces interstitiels des chlorures et de leur eau de dissolution retenus par le rein malade.

Nous avons pratiqué la même expérience chez quatre sujets atteints de néphrite interstitielle avec bruit de galop, hypertension artérielle, mais sans œdèmes.

Chez aucun d'eux l'ingestion de 10 grammes de sel supplémentaire poursuivie pendant plusieurs jours n'a provoqué d'ascension appréciable du poids du corps, non plus que l'apparition d'œdème. Pourtant chez deux d'entre eux l'élimination des chlorures a laissé à désirer pendant la période d'expérience. Il s'agissait chez ce dernier malade de rétention chlorurée sèche, dont M. Ambard a depuis lors tracé la description et montré l'importance dans certaines formes de néphrite.

Le Prof. Widal a, avec M. Javal, tracé une description complète des symptômes que peut provoquer la rétention des chlorures dans les néphrites.

Il a désigné l'ensemble des troubles provoqués par cette rétention sous le nom de chlorurémie. Il a montré qu'indépendamment des

œdèmes périphériques et des épanchements dans les séreuses, la rétention chlorurée est responsable de toute une série de troubles viscéraux, troubles respiratoires, digestifs, nerveux, urinaires même, qui disparaissent sous l'influence de la cure de déchloruration.

Nous avons, dans une revue d'ensemble, cherché à montrer la place que tiennent les phénomènes chlorurémiques dans les différents types cliniques des néphrites.

Le syndrome chlorurémique occupe le premier plan dans certaines néphrites aiguës, telles que la néphrite scarlatineuse, les néphrites consécutives aux angines non diphtériques, les néphrites dites *a frigore*; il était d'une fréquence extrême dans les néphrites de guerre.

Évidemment, dans les néphrites aiguës ce syndrome peut ne pas exister isolément; il peut s'associer à des phénomènes relevant de la rétention azotée, de l'hypertension artérielle et même de l'infection qui a provoqué la néphrite elle-même. Mais il est des cas où la rétention chlorurée se montre à peu près pure et peut être tenue pour seule responsable des accidents observés. Fréquemment, aux œdèmes périphériques généralement modérés s'adjoignent des phénomènes nerveux d'une allure clinique et d'un pronostic particulier: les plus typiques sont l'éclampsie et l'amaurose.

Avec le Prof. Widal nous avions déjà observé l'apparition d'accès éclamptiques, précédés d'un énorme œdème de la face et d'une céphalalgie intense, chez un brightique ayant ingéré systématiquement 10 grammes de chlorure de sodium pendant plusieurs jours consécutifs, Nous avons pu étudier le même tableau clinique en 1917, chez un sapeur du génie de 29 ans, qui présenta, consécutivement à une angine, une néphrite aiguë. Celle-ci entraîna très rapidement un œdème considérable de la face et du cuir chevelu, mais à peine marqué aux membres inférieurs. Cet œdème de la face s'accompagna d'une céphalalgie atroce, puis de crises éclamptiques.

Quand le malade sortit du coma, il était complètement aveugle; mais les deux pupilles réagissaient parfaitement à la lumière et le fond de l'œil était absolument intact. A ce moment se déclencha une crise polyurique et polychlorurique, et l'œdème de la face diminua. Vingt-quatre heures plus tard la cécité absolue s'était transformée en hémianopsie homonyme droite. Celle-ci fut d'ailleurs passagère et, vingt-quatre heures plus tard, le sujet avait récupéré l'intégrité de sa vision.

Avec le Prof. Widal et M. Vaucher nous pensons que le substratum anatomo-pathologique de ces crises éclamptiques et de cette cécité corticale pouvant faire place, avant de guérir, à une hémianopsie transitoire, est de l'œdème cérébral. Nous tenons à insister aussi sur la bénignité et des crises éclamptiques et des troubles visuels, qui malgré leur allure impressionnante guérissent rapidement.

Dans les cas publiés par le Prof. Widal et M. Vaucher et par nous-même, il n'existait au moment de l'apparition des accidents cérébraux ni hypertension artérielle, ni rétention azotée considérable. Leur rétrocession a coïncidé avec la fonte des œdémes prédominant à la face et avec l'élimination des chlorures retenus.

L'imperméabilité élective du rein pour le sel peut être le seul trouble fonctionnel traduisant certaines *néphrites subaiguës ou chroniques*. C'est là qu'en raison de sa longue durée et de sa pureté, ce phénomène peut être le plus facilement étudié et que les effets de la cure de déchloruration peuvent être le mieux appréciés. Tantôt il s'agit de néphrites qui, ayant débuté par les accidents intenses que nous avons décrits à propos des néphrites aiguës, ou bien ne s'améliorent pas et entraînent la mort au bout de quelques semaines ou de quelques mois sans que les symptômes aient jamais complètement disparu ; ou bien, après avoir plus ou moins lentement rétrocédé, évoluent pendant des années parfois, par poussées successives séparées par des intervalles d'amélioration si accentuée que l'on croit à la guérison. Tantôt il s'agit de néphrites chroniques d'emblée, à début insidieux, évoluant également par poussées successives survenant à des intervalles plus ou moins longs.

C'est au cours des néphrites subaiguës et chroniques qu'on a l'occasion d'observer les infiltrations les plus considérables, résultant d'écarts de régime longtemps prolongés dont le principal est l'absorption journalière d'une quantité de sel supérieure à celle que le rein est capable d'éliminer dans les vingt-quatre heures.

Chez certains sujets, les œdémes ont une tendance à récidiver suivant le même type à chaque poussée nouvelle d'imperméabilité rénale pour les chlorures. C'est ainsi que tel individu ne présente jamais que de l'infiltration du tissu cellulaire sous-cutané ; chez tel autre, cette infiltration du tissu cellulaire sous-cutané, sans être plus considérable, s'accompagne volontiers d'hydrothorax ou d'œdème pulmonaire. Tel autre, comme nous avons eu l'occasion de l'observer avec le Prof. Widal, a une ten-

dance à présenter des poussées répétées d'œdème de la face accompagnées de crises éclamptiques.

Tant que les manifestations de la rétention chlorurée persistent seules, elles ne sont pas par elles-mêmes redoutables ; mais elles se compliquent, à une échéance plus ou moins lointaine, d'azotémie qui finit par entraîner la mort; d'autre part les formes de longue durée peuvent aboutir à l'hypertension artérielle avec toutes ses conséquences.

Le traitement des néphrites aiguës avec rétention chlorurée est dans certains cas un traitement d'urgence, parce que l'imperméabilité du rein pour le sel se complique fréquemment d'imperméabilité pour les déchets azotés. Indépendamment des médications utilisées en pareil cas : émissions sanguines, purgatifs, lavements froids, la diététique se réduit à la diète hydrique, qui doit être prolongée aussi longtemps que persiste l'imperméabilité rénale. Naturellement lorsqu'on commence à réalimenter le malade, le régime doit être rigoureusement dépourvu de sel.

C'est surtout chez les sujets atteints de néphrites subaiguës et chroniques que l'on a l'occasion de prescrire le régime déchloruré tel qu'il a été préconisé par le Prof. Widal et M. Javal et d'en prolonger l'usage parfois indéfiniment. C'est dans ces formes de néphrites que l'on peut juger de la supériorité du régime mixte déchloruré, comportant souvent une assez forte ration de viande, sur le régime lacté absolu qui jadis a rendu tant de services, surtout en raison de sa faible teneur en chlorures.

5. **Le rôle du chlorure de sodium dans les œdèmes provoqués par le bicarbonate de soude à dose massive.** En coll. avec M. le Prof. F. Widal et M. Cotoni.— *Semaine Médicale*, 1911, 21 juillet.

6. **Recherches sur les œdèmes provoqués par le bicarbonate de soude. Rôle du chlorure de sodium.** En coll. avec M. le Prof. F. Widal et M. André Weill. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1912, p. 641.

7. **Œdèmes par absorption massive du sulfate de magnésie.** En coll. avec M. le Prof. F. Widal et M. André Weill. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd des Hôpitaux*, 1912, p. 386.

Chez les diabétiques acétonémiques traités par le bicarbonate de soude à dose massive, il se produit fréquemment une élévation du poids

du corps due non pas à un engraissement véritable, mais à une hydratation des tissus; dès qu'on interrompt le traitement par le sel alcalin, le poids du corps retombe rapidement.

Lorsque les doses de bicarbonate de soude sont considérables, la rétention hydrique peut être si accentuée qu'elle entraîne la formation d'œdèmes apparents comme l'ont noté Staübli et Blum (de Strasbourg). Ces œdèmes seraient dus, d'après Blum, à la rétention du bicarbonate de soude qui attirerait l'eau dans les espaces interstitiels, pour Staübli à l'enrichissement des tissus en sodium.

Les recherches que nous avons poursuivies avec M. le Prof. F. Widal et M. Cotoni montrent que de telles conclusions ne sauraient être admises sans réserve. Il est exact que l'ingestion de bicarbonate de soude à haute dose détermine chez certains diabétiques une augmentation du poids du corps et même des hydropisies. Mais il s'agit là de prœdèmes et d'œdèmes nettement attribuables à une rétention d'eau et de chlorures.

A un diabétique présentant des symptômes menaçants d'acétonémie nous administrâmes une dose quotidienne de 40 grammes de bicarbonate de soude, portée ensuite à 80 grammes. Sous cette influence les phénomènes d'acétonémie s'amendèrent. Mais en même temps le poids du corps subit une augmentation rapide et nettement en rapport avec la quantité de bicarbonate de soude ingérée : 3 jours après le début de la cure de bicarbonate de soude donné à la dose de 40 grammes par jour, le poids s'était élevé de près 6 kilos (voir fig. 3). Il se produisit alors un fléchissement de poids de 3 kilos environ; puis, dès que la dose quotidienne de bicarbonate de soude fut portée à 80 gr., le poids monta en 48 heures de 6 kilos. L'augmentation totale du poids, au bout des 8 jours de médication alcaline, atteignit donc *neuf kilos*. En même temps se montra un œdème très accentué, mou, gardant l'empreinte du doigt, siégeant au niveau des pieds, des jambes et des cuisses; l'abdomen était météorisé et l'on percevait de la matité sous l'ombilic et dans les flancs. Enfin la face, auparavant presque squelettique, était devenue large et turgescente; les paupières, distendues par un œdème semi-transparent, masquaient presque complètement les yeux.

Le bicarbonate de soude fut aussitôt suspendu. En 3 jours le poids s'abaissa de 6 kilos et les œdèmes disparurent.

Pendant 4 jours encore le patient perdit plus de 5 kilos, *le poids tombant même de 2 kilos environ au-dessous de ce qu'il était au début de la*

médication alcaline : il ne s'était donc pas produit de l'engraissement, mais bien une hydratation exagérée des tissus. La maladie avait poursuivi pendant ce temps son évolution consomptive.

Durant cette période d'observation, le malade recevait une alimentation dont la teneur en chlorure de sodium ne nous était pas connue et nous ne pouvons juger avec exactitude de l'état des échanges chlo-

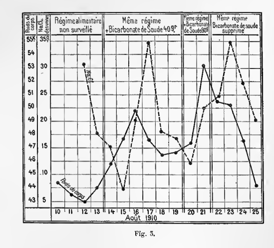


Fig. 3.

rurés. Pourtant, en consultant la première courbe, on peut voir que chaque augmentation brusque du poids du corps était précédée d'un abaissement du taux des chlorures urinaires. Sous l'influence de la première dose de bicarbonate de soude, notamment, les chlorures urinaires qui oscillaient entre 18 et 31 gr. par 24 heures tombèrent brusquement à 7 gr., le régime alimentaire restant le même. On voit, par contre, avec quelle précision chaque abaissement du poids du corps correspondait à une décharge chlorurée : c'est ainsi qu'un brusque passage des chlorures urinaires de 7 gr. 50 à 35 gr. par jour coïncide avec une chute de poids

de 5 kilos. Aprés la cessation du bicarbonate de soude, la diminution rapide du poids du corps survint, en même temps qu'une ascension soudaine des chlorures urinaires à 35 gr. par 24 heures.

Pendant une deuxième période d'observation, le malade a été soumis à un régime substantiel dont la teneur en sel nous était exactement connue.

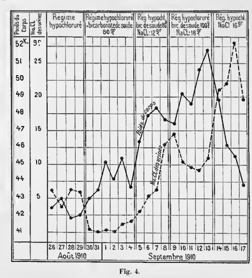


Fig. 4.

En consultant la deuxième courbe (fig. 4), on peut voir, qu'à ce régime, représentant 3 ou 4 gr. de chlorure de constitution, nous avons ajouté, au bout de quelques jours, 12 gr., puis 16 gr. de chlorure de sodium supplémentaires. En même temps notre malade a reçu d'abord 80 gr., puis 100 gr. de bicarbonate de soude par 24 heures. Sous l'influence du bicarbonate de soude le poids du corps s'est élevé en 15 jours de 42 à 52 kilos. Au moment où le poids était de 48 kilos, les œdémes ont fait

leur apparition et ont été bientôt presque aussi accentués qu'après la première tentative de médication alcaline. Mais ce qui ressort avec évidence de la deuxième courbe, c'est la *netteté de la rétention chlorurée* pendant l'augmentation du poids du corps : tandis que, pendant ces 15 jours le chiffre des chlorures ingérés s'est élevé à plus de 180 gr., il n'en a été rendu que 90 gr. par les urines. Ainsi pour une hydratation de l'organisme de 10 kilos, la quantité de chlorures retenus a été de plus de 90 gr.

Pendant une dernière période, l'administration du bicarbonate de soude fut suspendue, le régime alimentaire restant le même, et la ration de chlorures supplémentaires demeurant à 16 gr. par jour.

Quelques jours après la cessation de la médication alcaline, le poids du malade était descendu de 52 à 44 kilos; les œdèmes s'étaient effacés au moment où le poids tombait au-dessous de 44 kilos. L'étude des échanges n'a pu être poursuivie jusqu'à l'élimination complète des chlorures retenus, le patient ayant quitté l'hôpital le 4e jour, sans avoir repris son poids primitif. Elle a de plus été troublée par l'existence d'une diarrhée abondante. Néanmoins le bilan des échanges montre pendant ces 4 jours un excès de 12 gr. de chlorures éliminés par rapport au sel ingéré.

Chez un deuxième diabétique, nous avons pu dans une expérience inverse mettre en lumière le rôle du chlorure de sodium dans la genèse des œdèmes bicarbonatés.

Cet homme avait pris quotidiennement, pendant 3 semaines, 20 gr. puis 30 gr. de bicarbonate de soude et l'on avait vu se développer chez lui un gros œdème des membres inférieurs et de l'ascite. En présence de de tels symptômes on supprima brusquement le bicarbonate de soude : le poids du malade chargé d'œdèmes, qui était de 56 kilos, tomba dans l'espace de 9 jours à 48 kilos. Les œdèmes disparurent complètement et l'état d'infiltration fut remplacé par un état de maigreur extrême.

Le bilan des échanges établit que, pendant cette période de 9 jours, la quantité totale de sel ingérée fut de 75 à 80 gr.; par contre, le chiffre des chlorures urinaires s'éleva à 196 gr. Le malade avait donc retenu dans ses tissus pendant la période de formation des œdèmes plus de 110 gr. de chlorures, que la seule interruption de la médication alcaline suffit à lui faire éliminer. La rétention a été plus considérable : pendant les 3 jours suivants, le sujet, pour un total de 8 gr. de sel ingéré, a rendu,

en effet, 20 gr. 50 de chlorures urinaires. A ce moment, il était si faible qu'il fut impossible de le peser. La mort survint, dans le coma, 8 jours plus tard.

L'observation de ce malade présente donc toute la rigueur d'un fait expérimental. Ici c'est la polychlorurie urinaire, relevée pendant la fonte des œdèmes, qui nous a permis le diagnostic rétrospectif de la rétention chlorurée provoquée par le bicarbonate de soude, rétention chlorurée que le bilan des échanges avait nettement mise en lumière chez notre premier diabétique, au moment de l'apparition et de la progression des hydropisies.

Chez deux autres diabétiques, moins gravement atteints, l'administration de bicarbonate de soude a provoqué également des rétentions chlorurées s'accompagnant d'augmentation du poids du corps. Mais cette rétention a toujours été plus passagère, plus modérée et n'a jamais été jusqu'à la production d'œdèmes. Il en a été de même chez les sujets normaux que nous avons examinés au même point de vue.

Dans la genèse des œdèmes provoqués par le bicarbonate de soude, il n'y a pas à compter seulement avec la dose du médicament : l'atteinte plus ou moins profonde de l'état général, le degré plus ou moins élevé de l'intoxication acide, les troubles plus ou moins marqués de l'élimination rénale jouent certainement un rôle important. Nos deux premiers sujets étaient arrivés, en effet, au dernier terme de la cachexie et se trouvaient en imminence de coma. Les deux autres, au contraire, étaient dans un état de conservation beaucoup meilleur.

Il semble donc bien que l'organisme des diabétiques retient, sous l'influence du bicarbonate de soude, les chlorures et l'eau avec d'autant plus d'intensité et de persistance que la dénutrition est plus accentuée et l'intoxication acide plus profonde.

Les faits que nous venons de rapporter nous font faire un pas nouveau dans la connaissance des conditions susceptibles de faire varier l'hydratation et la chloruration de l'organisme. A l'état pathologique, chez les brightiques, chez les cardiaques, nous sommes maîtres actuellement de provoquer l'œdème en introduisant dans l'organisme des quantités de chlorure de sodium supérieures à celles que leurs organes éliminateurs insuffisants sont capables de rejeter au dehors.

Sur le terrain de l'œdème expérimental, tout au moins, nous n'avions donc eu à compter jusqu'à présent qu'avec deux facteurs : la quantité de

chlorures ingérée et l'intégrité plus ou moins parfaite des fonctions d'élimination de ces chlorures. Les observations citées plus haut établissent que nous connaissons maintenant un troisième facteur susceptible d'agir sur les échanges chlorurés et sur l'hydratation de l'économie. Nous voyons qu'en s'adressant à des organismes dont les fonctions d'excrétion sont normales, et sans faire varier la ration de chlorures alimentaires, nous avons pourtant le pouvoir d'entraver l'élimination de ces chlorures et de provoquer du même coup une rétention hydrique. Il suffit pour cela de faire ingérer une dose suffisante de bicarbonate de soude, et cette substance n'est sans doute pas la seule capable de provoquer de tels effets.

L'introduction de ce sel alcalin à dose massive dans l'économie exerce une véritable action suspensive sur l'élimination des chlorures, et les hydropisies qui surviennent chez les diabétiques soumis à la médication alcaline ne diffèrent pas dans leur essence des autres hydropisies connues jusqu'à présent. Ce n'est pas le bicarbonate de soude lui-même qui attire l'eau dans les tissus; il ne fait que faciliter la rétention dans l'organisme des chlorures et de leur eau de dilution : le bicarbonate de soude possède bien une action hydropigène, mais une action hydropigène indirecte.

Rien n'est plus impressionnant que de voir comment on peut commander à volonté la rétention ou la débâcle chlorurée; et le médicament qui, encombrant l'organisme de ses molécules, bouleverse les échanges si profondément et d'une façon si élective semble agir par sa seule présence sans produire ni lésion matérielle ni modification durable de la nutrition; dès qu'on en suspend l'usage, les chlorures fixés en excès dans les tissus sont éliminés rapidement et l'équilibre chloruré se rétablit.

De tels faits n'éclairent pas seulement le mécanisme réel des hydratations survenant chez les acétonémiques après absorption massive de bicarbonate de soude; ils nous montrent une fois de plus le rôle nécessaire du chlorure de sodium dans la constitution des œdèmes, quelle que soit leur origine, et, à un point de vue plus général, nous enseignent enfin comment l'introduction d'un corps chimique dans l'organisme peut troubler les échanges d'un autre corps. Ces effets résultant de la connivence de deux substances dans l'économie intéressent aussi bien la thérapeutique que la physiologie pathologique.

L'action suspensive du bicarbonate de soude sur l'excrétion chlorurée, mise en lumière par M. le Prof. F. Widal, M. Cotoni et par nous, a été également constatée par M. A. Mathieu, M. le Prof. Ch. Achard et M. Rathery.

Par contre, le Prof. Marcel Labbé a vu chez certains diabétiques et même chez certains brightiques l'ingestion de bicarbonate de soude provoquer l'hydratation de l'organisme sans rétention chlorurée concomitante. C'est pourquoi, avec le Prof. Widal et M. André Weill, nous avons institué d'autres expériences.

Nous nous sommes adressés en premier lieu à un sujet atteint de néphrite avec syndrome hydropigène. Chez lui, la moindre infraction au

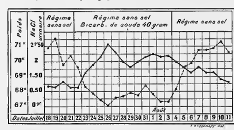


Fig. 5. — Courbe I.

régime déchloruré était suivie d'œdèmes étendus. Il était depuis six semaines au régime sans sel et complètement libéré de ses hydropisies, lorsque nous lui avons donné pendant 15 jours du bicarbonate de soude à la dose de 40 gr. par jour. Bien qu'en raison du régime l'excrétion chlorurée fût déjà minime, elle subit, comme on peut le voir sur la *courbe I*, un abaissement brusque et notable sous l'influence du sel alcalin. Six jours après le début de l'expérience, les chlorures urinaires sont même tombés pendant 24 heures à l'état de traces indosables. Ce jour-là, précisément, l'augmentation du poids a atteint son maximum. Cette augmentation de poids n'a du reste pas été considérable (2 kg. 750). On note parallèlement qu'en raison de la petite quantité de chlorure de sodium absorbée, la rétention chlorurée a été très restreinte.

L'action comparée du chlorure et du bicarbonate de soude chez ce

malade montre bien que ce n'est pas le sodium qu'on peut incriminer pour expliquer l'hydratation de l'organisme.

Rappelons que, chez ce sujet, l'ingestion d'une petite quantité de chlorures provoquait immédiatement des hydropisies. Au contraire, des doses de sodium bien plus considérables, administrées sous forme de bicarbonate, n'ont entraîné qu'une augmentation de poids insignifiante, inséparable du reste d'un certain degré de rétention chlorurée. Nous avons pu nous assurer que cette soude était éliminée, sinon en totalité, du moins

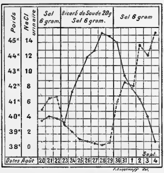


Fig. 6. — Courbe II.

en grande partie, par les urines. La quantité de sodium ainsi rendue quotidiennement par les urines a atteint et dépassé pendant plusieurs jours celle contenue dans 20 gr. de chlorure de sodium.

Chez une diabétique cachectique et acétonémique, l'expérience ne s'est pas montrée moins démonstrative. Cette femme était soumise à un régime comportant 6 gr. de chlorure de sodium par jour. En lui administrant la dose quotidienne de 20 gr. de bicarbonate de soude, nous avons provoqué (courbe II) une augmentation brusque du poids du corps, en même temps qu'une chute considérable des chlorures excrétés. A ce moment, des œdèmes étendus envahirent les jambes et les cuisses. En supprimant le bicarbonate, nous avons déterminé la débâcle des chlorures, l'effondre-

ment des œdèmes, et, en quelques jours, le poids du corps était retombé à son chiffre initial.

Nous avons alors institué chez cette malade une série de trois épreuves successives. Pendant chacune de ces trois périodes, la quantité de sodium administrée était la même (5 gr. 50 par jour). Seule variait la nature du sel de soude ingéré.

Le malade étant au régime déchloruré, nous lui avons fait ingérer la dose quotidienne de 20 gr. de bicarbonate de soude, pendant 11 jours, sans provoquer d'autres phénomènes qu'une légère augmentation du

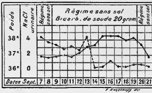


Fig. 7. — Courbe III.

poids du corps (1 kg. 400) et une chute des chlorures urinaires au-dessous de 1 gr., mais sans production d'œdèmes (courbe III).

Dans une deuxième épreuve, nous avons administré à la malade 10 gr. de bicarbonate et 7 gr. de chlorure de sodium. Le poids du corps augmenta brusquement, des œdèmes malléolaires apparurent, et le bilan des chlorures nous montra une rétention marquée de ce sel. En supprimant le bicarbonate, nous fîmes immédiatement disparaître l'œdème et le poids du corps retomba en trois jours à son chiffre primitif (courbe IV).

Enfin, dans la troisième épreuve, nous ajoutâmes à la ration quotidienne de la malade, qui était au régime ordinaire de l'hôpital, 14 gr. de chlorure de sodium. La malade élimina cette dose de sel supplémentaire, sans rétention chlorurée ni augmentation de poids (courbe V). Les reins étaient donc parfaitement perméables au sel, et le bicarbonate ne déterminait chez elle l'œdème que par son action suspensive sur l'excrétion chlorurée.

En résumé, l'administration à la malade d'une même quantité de sodium sous trois formes différentes a produit des résultats différents.

Sous forme de chlorure ou sous forme de bicarbonate, le sodium n'a pas entraîné d'hydratation. Au contraire, en associant ces deux sels, nous avons fait apparaître l'œdème, et l'examen des bilans d'échange nous a montré la rétention concomitante des chlorures. Cette observation corrobore les constatations que nous avions pu faire chez notre premier malade. Chez les diabétiques comme chez les brightiques, rien ne nous permet d'attribuer à l'ion sodium une action hydropigène prépondérante.

Les deux observations que nous venons de rapporter concordent

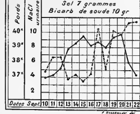


Fig. 8. — Courbe IV.

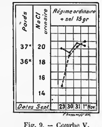


Fig. 9. — Courbe V.

absolument avec celles que nous avons citées plus haut. Aucune d'elles ne nous a permis de constater que le bicarbonate de soude possédât une action hydropigène directe. Peut-être l'ingestion à dose massive de ce sel, en raison de la soif qu'il provoque, peut-elle entraîner une légère augmentation du poids du corps, mais pour voir apparaître une hydratation importante, allant jusqu'à l'œdème, l'intervention des chlorures est nécessaire.

Le bicarbonate de soude n'est pas le seul sel minéral capable de troubler l'excrétion des chlorures et d'engendrer les œdèmes par ce mécanisme. Un fait observé par nous avec M. le Prof. Widal et M. André Weill permet d'attribuer un rôle identique au sulfate de magnésie.

Un homme de 34 ans, en parfait état de santé, absorba, par suite d'une erreur, une dose énorme de sulfate de magnésie. Saisi ensuite

d'une soif très vive, occasionnée par la purgation, il but cinq litres de bouillon aux herbes convenablement salé dans la journée et recommença dès le lendemain à manger de grand appétit. Dès ce début on put noter la très grande rareté des urines contrastant avec la grande quantité des liquides absorbés. Quatre jours après l'absorption du sulfate de magnésie des œdèmes apparurent, qui s'étendirent rapidement, simulant des œdèmes brightiques. A ce moment le sujet entra à l'hôpital : l'urine ne contenait pas la moindre trace d'albumine. Le cœur était normal ainsi que la tension artérielle. Soumis au repos au lit et au régime lacté, le malade vit son poids diminuer de 13 kilogrammes en six jours, en même temps que les œdèmes s'effondraient complètement. Pendant cette période, la quantité de chlorures éliminée par les urines fut de 81 grammes, dépassant de 64 grammes la quantité des chlorures alimentaires.

Nous gardâmes encore cet homme en observation pendant un mois. L'examen quotidien du cœur, de la tension artérielle et des urines ne nous montra rien d'anormal pendant ce temps. Durant cette période, après la disparition des œdèmes, la recherche de la perméabilité du rein aux chlorures et au bleu de méthylène, de l'urée du sang, du coefficient d'Ambard, répétée à plusieurs reprises nous a toujours donné des chiffres normaux. Cet homme a repris ses occupations : nous l'avons revu à plusieurs reprises, toujours en parfait état de santé.

Les accidents relevés dans cette observation offrent une analogie singulière avec ceux que provoque chez certains sujets l'absorption du bicarbonate de soude. Les œdèmes provoqués par ce sel ressemblent également par leur aspect et leur topographie aux œdèmes brightiques; eux aussi se montrent et progressent lorsque l'organisme reçoit, en même temps que de fortes doses de bicarbonate de soude, une certaine quantité de chlorures, et cela malgré l'intégrité des appareils cardio-vasculaire et rénal.

Il existe pourtant entre les hydropisies dues au bicarbonate de soude et celles que nous avons constatées après l'ingestion de sulfate de magnésie quelques différences importantes à signaler. L'homme qui a présenté cette dernière variété d'œdème était absolument sain ; au contraire, nous n'avons jamais pu provoquer avec le bicarbonate de soude chez les sujets normaux que des hydratations modérées incapables de franchir une certaine limite et se traduisant seulement par une augmentation du poids du

corps sans formation d'œdèmes apparents. Chez les diabétiques cachectiques et acétonémiques seuls nous avons vu jusqu'à présent la rétention hydrochlorurée consécutive à la médication alcaline intensive aboutir à la constitution d'infiltrations appréciables à l'œil et au palper.

Un autre point mérite de retenir l'attention. Quand même l'usage du bicarbonate de soude à dose massive a été prolongé pendant une longue période, la rétention hydrochlorurée qu'il provoque cesse dès le jour même où l'on suspend cette médication, et les chlorures accumulés dans les tissus commencent immédiatement à s'éliminer par l'urine. Notre dernier sujet n'a absorbé qu'une seule fois du sulfate de magnésie et pourtant la rétention chlorurée qui a suivi s'est prolongée d'une façon remarquable; les œdèmes causés par elle n'ont cessé de s'accroître et n'ont commencé à s'effondrer que onze jours après la purgation.

On sait qu'une certaine proportion du sulfate de magnésie administré par voie buccale est absorbée au niveau de l'intestin et passe dans l'économie; mais le sulfate de magnésie ne fait qu'un court séjour dans les tissus et très rapidement est rejeté par l'urine. Peut-être dans notre cas, en raison de la forte dose ingérée, l'absorption a-t-elle été plus considérable et l'élimination moins prompte et, sans engendrer les accidents d'intoxication aiguë signalés dans certains cas, a-t-elle provoqué les troubles des échanges, origine de la rétention hydrochlorurée et des œdèmes.

Le dosage de la magnésie dans l'urine, pratiqué un jour seulement au moment de la fonte des œdèmes, nous a donné 0 gr. 64 par 24 heures, chiffre normal. Mais cette recherche trop tardive ne comporte aucune déduction.

Les œdèmes déterminés par l'absorption du bicarbonate de soude ou du sulfate de magnésie, malgré certaines divergences dans leur mode d'apparition et leur évolution, conservent de nombreuses analogies et sont sans doute des phénomènes de même ordre. Ils montrent, dans les deux cas, comment l'élimination rénale des chlorures peut être entravée par l'absorption d'un autre sel minéral.

8. **Polyurie hystérique et polychlorurie.** En coll. avec M. le Prof. F. Widal et M. Digne. — *Gazette des Hôpitaux*, 28 février 1905, n° 15, p. 279.

Divers auteurs ont admis que, chez les polyuriques hystériques, la teneur des urines en chlorures est en général non seulement très élevée, mais encore hors de proportion avec la quantité de sel ingéré dans l'alimentation. Cette proposition est directement en opposition avec ce que nous savons des échanges chlorurés de l'organisme. L'étude de trois polyuriques hystériques, soumis pendant des périodes prolongées à un régime fixe et chez lesquels nous pouvions établir chaque jour avec exactitude le bilan des chlorures alimentaires et des chlorures éliminés par le rein, nous a montré qu'en réalité ces sujets ne font pas exception à la loi commune.

Le premier malade était déjà en voie d'amélioration quand il fut soumis à notre observation. Le volume de ses urines atteignait à certains jours jusqu'à 8 et 9 litres, tandis qu'à d'autres jours il oscillait entre 1 et 2 litres par 24 heures. L'élimination des chlorures a été absolument régulière pendant la période de treize jours qu'a duré l'expérience, le chiffre du sel ingéré a correspondu exactement à celui des chlorures urinaires. L'abaissement de la ration journalière de sel à un chiffre minime ne modéra en rien la soif tandis que la polyurie persistait. Par contre l'ingestion pendant deux jours de 31 grammes de sel aggrava notablement la polydipsie et fit monter le volume des urines. (Voir tableau ci-contre.) Au contraire, chez un deuxième polyurique, étudié en pleine période d'état pendant quinze jours, les variations de la chloruration des aliments n'influèrent pas notablement sur la quantité d'urine rendue. Là encore, le chiffre des chlorures éliminés fut identique au chiffre des chlorures ingérés. (Voir deuxième tableau.)

Enfin un troisième malade, polyurique hystérique avéré depuis plusieurs années, entra à l'hôpital, présentant, à la suite d'excès alimentaires considérables, de l'œdème des jambes sans qu'on pût jamais déceler chez lui la moindre tare cardiaque ou rénale. Dès qu'il fut au repos la polyurie s'installa, variant de 10 à 15 litres par 24 heures; la quantité de chlorures éliminés atteignit 80 grammes le 1er jour, et 35 grammes le 2e, tandis que les œdèmes s'effaçaient. Ce chiffre énorme de 80 grammes de chlorures urinaires, également noté par MM. Mongour et Carles chez un

DATES.	QUANTITÉ des boissons absorbées.	CHLORURES INGÉRÉS.			TOTAL des chlorures urinaires	PHOSPHATES.	URÉE.	ALBUMINE.	Δ.	QUANTITÉ des urines.	POIDS du corps.
		NaCl alimentaire.	NaCl supplémentaire.	TOTAL.							
Novembre 30. . .	5.300	2.26	»	2.26	6.08	1.24	21.78	0	— 0.28	5.200	58.300
Décembre 1er. . .	2.800	1.90	»	1.90	2.62	1.37	18.41	»	— 0.45	2.800	58.450
— 2. . .	3.300	1.90	10	11.90	4.86	1.40	24.62	»	— 0.55	2.600	57.000
— 3. . .	4.550	1.90	10	11 90	13.90	1.53	24.97	»	— 0.48	4.500	58.650
— 4. . .	8.400	1.90	30	31.90	30.19	0.41	21.82	»	— 0.37	8.325	58.750
— 5. . .	8.400	1.90	»	31.90	29.06	0.37	17.94	»	— 0.39	9.200	59.250
— 6. . .	8.550	1.90	»	1.00	7.95	0.22	15.62	»	— 0.74	2.000	58.700
— 7. . .	2.050	1.90	»	1.00	2.01	0.35	14.37	»	— 0.88	1.230	57.750
— 8. . .	1.050	1.90	»	1.90	1.45	0.37	17.46	»	— 0.88	1.100	57.700
— 9. . .	1.350	1.90	10	1.90	3.08	0.78	19.44	»	— 0.92	1.200	57.750
— 10. . .	1.300	1.90	10	11 90	3.51	1 24	19.54	»	— 0.79	1.500	57.550
— 11. . .	3.050	1.90	»	11.90	11.41	0.38	21.92	»	— 0.61	3 050	58.800
— 12. . .	1.650	1.90		1.90	4.89	0.28	19.91	»	— 0.72	1.900	58.800
				123.26	120 71						

DATES.	QUANTITÉ des BOISSONS absorbées.	CHLORURES INGÉRÉS. NaCl alimentaire.	NaCl supplémentaire.	Total.	TOTAL des CHLORURES urinaires.	PHOSPHATES.	URÉE.	ALBUMINE.	Δ	QUANTITÉ des URINES.	POIDS du corps.
Novembre 19. . .	9.540	De 1 à 2g	5	De 6 à 7g	6 92	1 28	38.13	0	— 0 31	8.550	37.650
— 20. . .	9 840	»	5	»	6 30	1.44	40.14	»	— 0.27	9.000	38
— 21. . .	9.540	»	5	»	6 20	1.84	37.83	»	— 0.21	9.700	38
— 22. . .	9.540	»	5	»	6.95	1.83	32.02	»	— 0.31	9.150	38.150
— 23. . .	10.040	»	5	»	9 66	2 76	44.71	»	— 0.30	9.200	38 200
— 24. . .	9.340	»	5	»	6.88	2.97	41.82	»	— 0.29	8.500	38
— 25. . .	9.540	»	5	»	8.91	1,53	38 79	»	— 0.30	9.000	38
— 26. . .	9 540	»	5	»	4.68	0.81	22.32	»	— 0.27	9.000	37.800
— 27. . .	12.540	»	5	»	6.76	1.43	32 5	»	— 0.17	13.000	38.450
— 28. . .	12.540	»	10	De 11 à 12g	9.12	1.32	27	»	— 0.17	12.000	38 500
— 29. . .	11.540	»	10	»	19 25	1.76	27.72	»	— 0.25	11 000	38 250
— 30. . .	12.540	»	10	»	9.84	2.04	30.48	»	— 0.18	12.000	38.350
Décembre 1er. . .	11.540	»	10	»	11.55	»	22.33	»	— 0.19	11 000	38.100
— 2. . .	12.540	»	10	»	12.24	»	27 16	»	— 0.22	12 000	38.150
— 3. . .	12.540	»	10	»	11.88	»	25.44	»	— 0 21	12.000	37 900

polyurique hystérique, montre jusqu'où peut atteindre la perméabilité du rein pour le sel. Quand l'équilibre chloruré fut rétabli chez ce malade, il demeura polyurique : la quantité d'urine rendue oscilla constamment entre 10 et 15 litres par 24 heures, ne subissant aucune influence du fait de la plus ou moins forte chloruration alimentaire.

Nous avons pu tirer de ces observations les conclusions suivantes : chez les sujets atteints de polyurie hystérique, l'excrétion chlorurée ne diffère en rien de celle des individus normaux. De même que la quantité d'urine dépend de la quantité de liquide absorbée, le taux des chlorures urinaires se règle avec exactitude sur le taux des chlorures ingérés. En pratique les polyuriques hystériques sont souvent polychloruriques, parce que les caprices de leur appétit les poussent à consommer beaucoup de sel.

La polyurie et la polychlorurie sont deux phénomènes absolument indépendants l'un de l'autre. Les polyuriques nerveux urinent beaucoup parce qu'ils sont polydipsiques. Si on leur impose un régime hypochloruré, ils n'en restent pas moins polyuriques et polydipsiques. Les grands courants d'eau qui traversent l'organisme des polyuriques ne dépouillent donc pas leurs humeurs et leurs tissus des chlorures nécessaires au maintien de l'équilibre osmotique.

Par contre, de même que, chez un homme sain, une consommation exagérée de sel détermine une soif intense et une augmentation de l'excrétion urinaire, de même, chez un polyurique en voie d'amélioration, l'ingestion d'une grande quantité de chlorures, en réveillant la soif, fait réapparaître, comme le prouve l'observation de notre premier malade, la polyurie concurremment à la polychlorurie.

9. **Action du chlorure de calcium chez l'homme normal.** En coll. avec M. Jean Lévesque. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1922, p. 1453.

Le Prof. Léon Blum et ses élèves ont défendu l'opinion qu'au cours des néphrites hydropigènes, c'est le cathion Na qui est éliminé avec difficulté et que c'est lui qui, retenu dans les tissus, y attire l'eau, se montrant ainsi l'agent essentiel des hydropisies.

D'après ces auteurs, l'anion chlore qui pourrait paraître l'agent régulateur des échanges hydriques n'est éliminé insuffisamment chez les

sujets atteints de néphrite que parce qu'il est ingéré en même temps que le cathion sodium. Au contraire, lorsque le chlore est absorbé à l'état de chlorure de calcium ou de chlorure de potassium, non seulement il n'est pas retenu dans l'économie, mais il provoque une décharge de sodium qui s'accompagne de déshydratation des tissus.

Se fondant sur la propriété que possède le chlorure de calcium, administré à dose suffisante, de provoquer l'expulsion du sodium hors de l'organisme, le Prof. Léon Blum a pensé à utiliser cette substance pour le traitement des hydropisies. En donnant à des sujets atteints d'œdèmes brightiques, de pleurésie et d'ascite de fortes doses de chlorure de calcium, le Prof. Léon Blum a pu, dans certains cas, provoquer l'apparition d'une abondante diurèse et la disparition des épanchements de sérosité. Pour que ce « diurétiqne interstitiel » pût avoir son plein effet, il était nécessaire que les malades fussent soumis à un régime déchloruré aussi strict que possible.

Le Prof. Léon Blum n'ayant éprouvé l'action du chlorure de calcium que chez des malades, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'observer ses effets, lorsqu'on le donne à dose rélativement élevée, chez un individu sain.

Un homme de quarante-six ans, très bien portant, a bien voulu se prêter à cette expérience, assez pénible d'ailleurs, tout en continuant la vie active qu'il menait habituellement. Soumis préalablement pendant cinq jours à un régime déchloruré sensiblement isohydrique, il a reçu, une fois l'équilibre chloruré rétabli et le poids du corps devenu fixe, tout d'abord pendant deux jours, la dose quotidienne de 12 grammes de chlorure de calcium cristallisé, puis pendant les deux jours suivants la dose de 8 grammes de chlorure de calcium fondu. Cette substance a été prise simplement dissoute dans de l'eau prélevée sur la ration de boisson demeurée égale pendant toute la durée de l'expérience; cette ration de boisson a été uniformément de 1480 centimètres cubes dans les 24 heures.

Comme conséquence du régime déchloruré, le poids du corps tomba en quatre jours de 70 kil. 300 à 68 kilogrammes. Dès le troisième jour du régime déchloruré, l'urine ne contenait plus que 1 gr. 50 de chlorures par 24 beures, cbiffre correspondant à la teneur en chlorures de la ration alimentaire des 24 heures.

Sous l'influence de l'ingestion du chlorure de calcium, le chiffre des

chlorures urinaires monta par échelons jusqu'à 9 gr. 48 par jour. La diurèse s'éleva progressivement de 800 centimètres cubes le premier jour de l'épreuve jusqu'à 1550 centimètres cubes, le dernier jour de l'ingestion du chlorure de calcium. Pendant l'ingestion de chlorure de calcium, le poids du corps ne subit aucune augmentation et se maintint à 68 kilogrammes. On voit donc que, contrairement au chlorure de sodium et conformément à ce qu'a dit le Prof. Léon Blum, le chlorure de calcium n'exerce aucune action hydratante sur l'économie.

Au contraire même, le quatrième jour de l'ingestion du chlorure de calcium, le poids du corps, déjà réduit au minimum par le régime déchloruré, subit une brusque diminution de 500 grammes, tombant à 67 kil. 500. Il ne s'agissait pas là d'amaigrissement, l'appétit étant resté très bon et la ration alimentaire étant demeurée très copieuse, mais uniquement de déshydratation.

Sous l'influence d'un régime salé, commencé immédiatement après cette chute brusque du poids, celui-ci augmenta en quatre jours de 2 kil. 800, passant de 67 kil. 600 à 70 kil. 300, chiffre qui existait au début de l'expérience. Point particulier, la réhydratation et la rechloruration semblent s'être produites d'une façon assez irrégulière et ne s'être pas réparties d'une façon égale dans toute l'économie. Le quatrième jour après la reprise du régime déchloruré, au moment même où le poids du corps était revenu à son point de départ, le sujet s'est éveillé le matin avec un œdème très accentué du membre inférieur droit, œdème qui a du reste disparu au bout de quelques heures. Ajoutons que les urines ne contenaient aucune trace d'albumine et qu'aucun symptôme de lésion rénale ne s'est manifesté par la suite.

A côté des phénomènes objectifs concernant les échanges, il nous faut dire quelques mots des phénomènes subjectifs éprouvés par le sujet sous l'influence du chlorure de calcium. Ils ont été très nets et très accentués : ils ont consisté en une sensation de dépression physique et psychique peu intense pendant les trois jours qui ont suivi le début du chlorure de calcium, mais qui a pris brusquement une notable intensité le quatrième jour de l'ingestion du médicament et qui s'est prolongée pendant la journée qui a suivi sa cessation.

Contrastant avec cette phase de dépression, la reprise du régime chloruré a provoqué au bout de vingt-quatre heures un état d'euphorie, d'alacrité physique et intellectuelle avec tendance à la surexcitation et

à l'insomnie. Le sujet a nettement éprouvé pendant quarante-huit heures cette sorte d'ivresse du sel dont parle Ambard.

Nous avons eu la curiosité d'explorer la fonction rénale au point de vue de la sécrétion des chlorures pendant cette expérience. Après cinq jours de régime déchloruré, l'examen chimique du sang nous a donné les résultats suivants :

Urée du sang, 0 gr. 55 : K., 0,089.

NaCl du sang, 5 gr. 64.

Seuil du NaCl, 5 gr. 56.

Le quatrième jour de l'ingestion du chlorure de calcium, une nouvelle analyse nous a donné les chiffres suivants :

Urée du sang, 0 gr. 51 ; K., 0 gr. 085.

NaCl du sang, 5 gr. 52.

Seuil du NaCl, 5 gr. 19.

Point particulier, l'ingestion du chlorure de calcium n'a pas augmenté le taux des chlorures du sang ; celui-ci a même subi un abaissement de 12 centigrammes. Or, le débit du chlorure de sodium au moment de la première expérience était de 1 gr. 62, tandis qu'au moment de la deuxième expérience il était de 13 gr. 47. Cette augmentation du débit, malgré la diminution du taux de la chlorémie, s'explique par l'abaissement du seuil d'élimination du chlore. Grâce à cet abaissement du seuil, l'excès sur le seuil, qui avant l'ingestion du chlorure de calcium était de 0 gr. 08, a passé, après quatre jours de chlorure de calcium, à 0 gr. 33. Cet abaissement du seuil d'excrétion des chlorures sous l'influence du chlorure de calcium est un phénomène tout à fait spécial et différent de celui que produit l'ingestion d'un excès de chlorure de sodium qui a une tendance à produire d'abord une élévation du seuil, suivie rapidement d'un retour à la normale.

Est-ce là un phénomène constant chez les sujets normaux ? Nous ne saurions le dire, n'ayant pas eu l'occasion de répéter chez de tels sujets cette expérience fatigante. Nous ne l'avons en tout cas pas constaté dans un autre fait où il existait une atteinte rénale.

Il s'agissait d'une jeune femme présentant une pyélonéphrite chronique, d'ailleurs bien supportée, et s'accusant seulement par une pyurie et une bactériurie colibacillaire habituelles, avec, à de rares intervalles, une légère poussée hématurique. Les deux reins étaient touchés. Cette jeune femme fut soumise au régime déchloruré, puis, une fois le poids

du corps équilibré, elle reçut pendant quatre jours 5 grammes de chlorure de calcium fondu.

Sous l'influence du régime déchloruré simple, le poids du corps baissa seulement de 850 grammes. L'administration du chlorure de calcium produisit de plus, au bout de quatre jours, une chute brusque de poids de 500 grammes. La malade étant au repos et du reste douée d'une intelligence assez rudimentaire, les phénomènes de dépression n'ont pas été très appréciables.

L'examen du sang pratiqué au huitième jour du régime déchloruré a donné les résultats suivants :

Urée du sang, 0 gr. 54; K., ur., 0,159.

NaCl du sang, 6 gr. 20;

Seuil du NaCl, 5 gr. 95.

Au quatrième jour du chlorure du calcium les résultats ont été :

Urée du sang, 0 gr. 70; K., ur., 0,242.

NaCl du sang, 6 gr. 31;

Seuil du NaCl, 5 gr. 90.

Dans ce cas, sous l'influence du chlorure de calcium, l'excès sur le seuil d'excrétion des chlorures sanguins s'est élevé de 0 gr. 27 à 0 gr. 41, mais cette élévation de l'excès sur le seuil est due uniquement à une élévation de la chlorémie, le seuil d'excrétion des chlorures étant resté sensiblement le même. Mais nous voyons que le chlorure de calcium a eu une influence fâcheuse sur la sécrétion de l'urée : l'azotémie a monté de 0 gr. 54 à 0 gr. 70 et la constante de 0,159 à 0,242. Du reste la malade a éprouvé au quatrième jour du chlorure de calcium des douleurs lombaires assez accentuées; la diurèse et l'élimination chlorurée des vingt-quatre heures ont subi une diminution.

Cette légère poussée de néphrite doit-elle être rendue responsable de la différence d'action exercée par le chlorure de calcium sur la chlorémie et le mode de sécrétion des chlorures chez notre sujet normal et chez notre malade dont le rein était déjà touché antérieurement? Nous ne saurions le dire, n'apportant à la solution du problème que ces deux observations, mais nous signalons à l'attention des expérimentateurs qu'il y a là un sujet de recherches.

Un fait certain dérive de nos observations : l'influence déprimante à la fois sur l'état physique et sur l'état psychique qu'exerce, chez l'individu sain, le chlorure de calcium, employé même à des doses moyennes

et restées fort au-dessous de celles qui ont été parfois préconisées. Il est peu probable qu'il s'agisse là seulement d'une action directe sur le système nerveux central; celui-ci paraît plutôt subir le contre-coup de modifications apportées à la nutrition et à la constitution chimique et physique des tissus. Il est impossible de ne pas être frappé du parallélisme entre l'asthénie nerveuse et la chute du poids du corps provenant d'une déshydratation évidente; ainsi que de l'anomalie survenue au moment de la réhydratation et de la rechloruration normale, anomalie se traduisant par le développement d'un œdème d'ailleurs passager. Il semble que le chlorure de calcium produise également sur la sécrétion rénale des effets qui méritent d'être approfondis.

Les résultats obtenus chez certains malades, les constatations que nous avons faites chez l'homme sain, tout confirme l'action puissante de cette substance sur le régime de la circulation interstitielle et de l'hydratation de l'organisme. Cette action puissante montre que nous avons là entre les mains un médicament précieux dont il importe aussi de connaître et de mesurer les inconvénients, afin d'en mieux régler la pratique.

ASCITES — DÉPLACEMENTS DES HYDROPISIES

1. **Les grands œdèmes au cours de la cirrhose de Laennec. Leur relation avec l'ascite. Leur pathogénie et leur traitement.** En coll. avec M. Jean Lévesque. — *La Presse Médicale*, 1922, n° 95, p. 1029.

2. **Les déplacements des infiltrations périphériques vers les grandes cavités séreuses chez les cirrhotiques, les brightiques et les cardiaques; leur importance dans le traitement des hydropisies.** En coll. avec M. Jean Lévesque. — *La Presse Médicale*, 1923, n° 25, p. 397.

3. **Influence de la ponction des épanchements de la plèvre et du péritoine sur les œdèmes périphériques.** En coll. avec M. Jean Lévesque. — *La Pratique Médicale française*, 1923, n° 11, p. 487.

4. **Traitement des œdèmes bloqués chez les brightiques et les cardiaques.** En coll. avec M. Jean Lévesque. — *La Médecine*, 1924, n° 6, p. 438.

C'est un fait connu des cliniciens et qui a été particulièrement souligné par le Prof. Gilbert et M. Garnier, par M. Villaret, par M. le Prof. Chauffard, que chez les sujets atteints de cirrhose de Laennec avec ascite et œdème des membres inférieurs, la ponction de l'ascite entraînera la rétrocession rapide de l'infiltration du tissu cellulaire sous-cutané. Il semble que l'épanchement péritonéal se reconstitue aux dépens de la sérosité qui distend les mailles du tissu cellulaire sous-cutané.

Avec M. Jean Lévesque, nous nous sommes efforcé de démontrer la réalité de ce phénomène et d'analyser les conditions dans lequel il se produit. En nous plaçant dans des conditions d'observation particulières, nous avons pu établir qu'après la paracentèse du péritoine le mode de

reproduction de l'ascite diffère complètement chez les cirrhotiques porteurs d'œdémes périphériques de ce qu'il est chez les cirrhotiques ordinaires porteurs d'un épanchement péritonéal, mais sans grandes infiltrations périphériques.

Nous avons observé minutieusement, du 19 novembre 1921 au 15 juin 1922, un homme de 66 ans atteint de cirrhose de Laennec avec ascite et porteur en même temps de volumineux œdèmes infiltrant toute l'étendue des membres inférieurs et s'étendant à la paroi abdominale et aux lombes.

La paracentèse du péritoine fut pratiquée sept fois : le 22 janvier 1922 (8 litres), le 1er février (9 litres), le 6 février (5 litres), le 2 mars (6 litres), le 21 mars (12 litres), le 4 avril (10 litres), le 16 mai (7 litres).

L'examen clinique nous a montré que, pendant les jours qui suivaient chaque ponction, les œdémes diminuaient manifestement de volume tandis que l'ascite se reconstituait graduellement. Énormes au début de la période d'observation, ces œdèmes qui, le 21 mars, occupaient toute l'étendue des membres inférieurs, la paroi abdominale et les lombes, étaient cantonnés, le 16 mai, aprés deux paracentéses ayant donné 22 litres, aux pieds et au tiers inférieur de la jambe. Et, pourtant, il ne s'était produit entre temps aucune débâcle polyurique et polychlorurique.

Ne nous fiant pas aux seules données de la vue et de la palpation, nous avons pesé chaque jour le malade. La balance nous a appris que, pendant l'intervalle séparant deux ponctions successives, le poids du corps restait sensiblement stationnaire. Entre la ponction du 21 mars et celle du 4 avril, le poids a passé de 87 kilos à 87 kilos 500; entre celle du 4 avril et celle du 16 mai (un mois et demi), il a passé de 77 kilos à 77 kilos 900. Et pourtant entre chacune de ces ponctions l'ascite n'avait cessé de s'accroître au point de gêner le malade et de nécessiter une ponction de 10 litres le 4 avril et de 7 litres le 16 mai. Le poids total des hydropisies représentées par l'ascite et l'œdéme sous-cutané est donc resté le même pendant chaque période comprise entre deux ponctions; mais la répartition de ces hydropisies s'est modifiée pendant chacune de ces périodes, la sérosité quittant les mailles du tissu cellulaire sous-cutané pour aller s'accumuler dans la cavité péritonéale.

L'étude du bilan des liquides ingérés et des liquides rendus rend compte également, chez notre malade, de la stabilité de ses hydropisies.

Pendant chaque intervalle séparant deux ponctions les éliminations aqueuses s'équilibraient avec les ingestions de boissons. Aucune débâcle polyurique ne correspondait à l'effoudrement des œdèmes, aucune rétention de liquide absorbé à l'augmentation de l'ascite. Entre les deux ponctions du 4 avril et du 16 mai, période pendant laquelle nous pensons avoir évité, par une surveillance particulièrement sévère, les petites erreurs qui peuvent se glisser dans le régime de boissons d'un malade et dans la façon de recueillir les urines, notre sujet a ingéré 68 à 69 litres de liquide; il a uriné environ 64 litres. Entre temps son poids n'avait augmenté que de 900 gr. et on lui avait retiré par ponction exploratrice 500 cmc. de liquide ascitique. La différence entre le chiffre des boissons et celui des urines est donc assez minime pour être considérée comme inexistante; l'excédent a du reste pu être éliminé par d'autres voies pendant cette longue période d'un mois et demi. Le malade soumis au régime déchloruré rendait quotidiennement dans ses urines une moyenne de 1 gr. 50 de chlorures, correspondant sensiblement à la chloruration de son alimentation. L'étude chimique que nous avons faite du liquide d'ascite et du sang tend également à confirmer que la sérosité d'œdème a fourni les matériaux de l'ascite et que le sang, sans rien perdre de sa propre substance, a restitué intégralement à la cavité péritonéale ce qu'il avait puisé dans le tissu cellulaire sous-cutané. La sérosité d'ascite présentait et a conservé constamment les caractères d'un simple liquide d'œdème, pauvre en albumine (6 gr. pour 1000) et relativement riche en chlorure de sodium (6 gr. 18 à 6 gr. 61 pour 1000).

D'autre part, le sang a maintenu sensiblement immuable sa constitution pendant toute la durée de l'observation. Voici la teneur du sang en albumine pendant la période comprise entre le 4 avril et le 16 mai :

4 avril. . .	59 gr. d'albumine	pour 1000	de sérum.
15 — . . .	56 gr. 8	—	—
18 — . . .	56 gr. 8	—	—
29 — . . .	59 gr.	—	—
12 mai . . .	59 gr. 8	—	—
16 — . . .	58 gr.	—	—

Nous retrouvons la même invariabilité du taux des chlorures du sang pendant toute la période où le malade a été soumis au régime déchloruré.

18 avril. . .	5 gr. 61 de NaCl pour 1000 de sérum.		
29 — . . .	5 gr. 67	—	—
11 mai . . .	5 gr. 65	—	—
16 — . . .	5 gr. 55	—	—

Tous les examens que nous avons pratiqués — évaluation par les moyens cliniques ordinaires du volume des œdèmes et de l'ascite, pesée quotidienne du malade, bilan des liquides ingérés et excrétés, analyse du sang — parlent donc en faveur d'un déplacement de la sérosité des œdèmes périphériques vers la cavité péritonéale consécutivement à chaque ponction de l'ascite. De petits accidents infectieux, survenus à plusieurs reprises pendant la longue période d'observation, provoqués par des lymphangites et ayant amené de minimes rétentions suivies de minimes débâcles hydrochlorurées, n'ont même pas influencé la marche générale du processus que nous venons de mettre en lumière.

Le balancement si spécial entre les œdèmes et l'ascite dont nous venons de démontrer l'existence n'a pas été moins évident chez un autre sujet présentant, en même temps qu'une volumineuse ascite, de gros œdèmes des membres inférieurs. Il fut soumis au régime déchloruré et son ascite fut ponctionnée, donnant 10 litres de liquide. Le poids du corps après la ponction était de 66 kilogrammes. Trois jours plus tard le poids du corps n'avait augmenté que de 50 grammes ; pourtant l'ascite s'était reproduite et une deuxième paracentèse pratiquée trois jours après la première permit d'évacuer 6 litres de liquide; mais entre les deux ponctions, le gros œdème des membres inférieurs avait presque totalement disparu. Pendant ce laps de temps le poids total des hydropisies n'avait subi aucune variation malgré la réapparition de l'ascite et l'effondrement des œdèmes; seule la répartition des hydropisies avait subi un remaniement. Chez ce malade, le chiffre total de sel absorbé en trois jours dans l'alimentation a atteint environ 4 gr. 50 tandis que la teneur du chlorure de sodium des 6 litres d'ascite évacués au bout de ces trois jours a été de 36 grammes.

Ce mode de reproduction de l'ascite aux dépens des œdèmes souscutanés, qui laisse pour ainsi dire le sang indifférent, n'est pas le cas habituel dans la cirrhose de Laennec. Les grandes infiltrations périphériques ne font pas en effet partie du tableau ordinaire de cette maladie. Il est donc intéressant de connaître par comparaison ce qui se passe dans

l'économie chez un cirrhotique banal, sans œdèmes, soumis au régime déchloruré et qui, après chaque ponction, voit son ascite se reproduire.

Le régime déchloruré n'exerce, en effet, dans l'immense majorité des cas. sur l'ascite des cirrhotiques, qu'une influence précaire : les faits comme ceux rapportés par MM. Achard et Paisseau où cette diététique a pu amener la résorption de l'épanchement péritonéal ne constituent qu'une heureuse exception. Pour des raisons que M. Widal a fort bien exposées, l'ascite, hydropisie localisée, régie par une circulation spéciale, ne bénéficie pas, comme les hydropisies des brightiques, de la cure de déchloruration. Tout ce que l'on peut attendre de cette dernière, c'est une action parfois suspensive, le plus souvent seulement retardante sur l'accroissement de l'ascite. En tout cas, elle constitue une bonne condition pour l'observation des échanges.

Le cirrhotique ordinaire n'ayant pas, dans les mailles de son tissu cellulaire sous-cutané, de grande réserve hydrochlorurée prête à alimenter plusieurs litres d'ascite est obligé logiquement d'emprunter les éléments de cette ascite à son alimentation et à ses propres humeurs. C'est ce que nous avons pu observer très nettement chez une femme atteinte de cirrhose alcoolique atrophique avec grosse ascite récidivante, Mme G.... Ponctionnée, puis soumise au régime déchloruré, cette femme, du 23 avril au 6 mai 1922, vit le poids de son corps passer de 62 kilos 300 à 67 kilos 950, cette augmentation du poids du corps correspondant à la réapparition et au développement de l'ascite. Pendant cette période il y eut, entre la quantité de boisson ingérée et la quantité d'urine émise, une différence de 8 litres aux dépens de l'urine. Ceci montre que, chez le cirrhotique non œdématié, il y a, pour la reconstitution de l'ascite, rétention dans l'organisme d'une partie de l'eau de boisson ingérée.

Le chlorure de sodium est également emprunté à l'alimentation; mais, chez les malades mis au régime déchloruré, l'alimentation ne peut fournir suffisamment de sel à l'ascite; celle-ci est donc obligée d'en emprunter une partie au plasma sanguin. Ainsi chez la malade G..., du 7 au 18 mai, l'ascite a augmenté de 2 kilos 400, sa concentration en chlorure de sodium se maintenant à 6 gr. 02 pour 1 000; il a donc fallu 15 gr. de sel pour pourvoir à l'accroissement de l'ascite. Or, le bilan des chlorures nous a montré que, pendant cette période, la malade n'a retenu que 8 gr. de sel alimentaire. Le surplus en a été évidemment fourni par le sang et

les liquides interstitiels; de fait, la teneur du sang en chlorure de sodium a passé de 6 gr. 08 à 5 gr. 67 pour 1000.

Les albumines de l'ascite enfin sont empruntées, au moins en partie, au plasma sanguin; c'est pourquoi on peut constater, dans l'intervalle séparant les deux ponctions, un appauvrissement graduel de ce plasma en albumine, fait dont MM. Gilbert et Garnier ont montré l'importance dans ce qu'ils appellent l'anémie séreuse. Ainsi, chez notre malade G..., les taux de l'albumine du sérum sanguin, entre les deux ponctions du 6 et du 25 mai, ont été les suivants :

6 mai. . .	76 gr. 5 d'albumine pour 1000.		
10 —. . .	70 gr.	—	—
25 —. . .	65 gr. 5	—	—

On voit, d'après cette observation, combien le processus de reproduction de l'ascite diffère chez les cirrhotiques soumis au régime déchloruré, suivant qu'ils sont ou qu'ils ne sont pas porteurs de grandes infiltrations sous-cutanées; comment l'ascite se reconstitue dans le premier cas aux dépens de l'eau et des chlorures accumulés en excès dans le tissu cellulaire sous-cutané et, dans le deuxième, aux dépens de l'alimentation pour une part, mais pour une part aussi aux dépens des éléments constitutifs normaux des humeurs qui se trouvent ainsi appauvries.

Le régime déchloruré peut donc être, chez les cirrhotiques dont l'ascite continue à se reproduire, une arme à double tranchant; car il y a lieu de se demander si la spoliation de chlorures que subit le restant de l'économie, au seul profit de l'ascite, n'est pas sans inconvénients. Nous avons en effet observé que les cirrhotiques soumis d'une façon prolongée au régime déchloruré supportent d'abord bien ce régime, en même temps que leur ascite ne se reproduit que lentement; puis, au bout de peu de temps, ils deviennent déprimés et apathiques; leur appétit languit. Leur rend-on à ce moment un régime riche en sel, leur état s'améliore presque immédiatement et leur appétit réapparaît; mais, en même temps, on voit leur ascite subir une brusque augmentation et leur poids s'élever très rapidement. Le bilan des chlorures montre qu'une forte proportion du sel alimentaire a été retenue; une partie a contribué à provoquer la montée de l'ascite, mais une partie aussi, ainsi que l'ont montré Olmer et Audibert, s'est fixée dans le sang et les liquides interstitiels et a amené certainement le relèvement de l'état général.

Chez un dernier malade âgé de 42 ans, atteint de cirrhose de Laennec, avec ascite et œdème des membres inférieurs, nous avons vu évoluer deux processus successifs : dans une première phase, une reconstitution de l'ascite aux dépens des œdèmes; dans une deuxième phase, la réserve œdémateuse étant épuisée la reconstitution de l'ascite s'est poursuivie aux dépens de l'eau et du sel alimentaire et aussi des chlorures de l'organisme.

Chez lui, après une seule paracentèse du péritoine, les œdèmes ont disparu; mais l'ascite s'est reformée, si bien que, neuf jours après, une deuxième paracentèse a pu donner 9 litres de sérosité. Pendant ces neuf jours, le poids du corps n'a augmenté que de 2 kilos 700. L'étude des échanges a montré que la disparition des œdèmes n'a entraîné aucune débâcle hydrochlorurée. Au contraire, pendant les six jours que les œdèmes ont mis à s'effondrer, il y a eu un équilibre presque parfait entre les liquides ingérés et les liquides excrétés; le chiffre des chlorures urinaires a correspondu exactement à celui des chlorures absorbés. L'augmentation du poids, durant ces six jours, n'a été que de 800 gr. ; cependant l'ascite se reproduisait rapidement et il est évident qu'elle ne pouvait provenir que de l'afflux de la sérosité des œdèmes vers la cavité péritonéale.

Pendant les trois derniers jours de la période d'observation, l'augmentation du poids du corps a été de 1900 gr. ; l'étude des échanges montre qu'il s'est produit de la rétention hydrique et de la rétention chlorurée. La réserve d'eau salée contenue dans les mailles du tissu cellulaire sous-cutané étant épuisée, l'organisme, pour reconstituer l'ascite, a fait appel à l'eau et au sel de l'alimentation et aussi aux chlorures des humeurs normales.

En résumé, sur les 9 litres d'ascite qui se sont constitués pendant la durée de l'observation, on peut dire que 6 litres 300 ont été fournis par les œdèmes et 2 litres 700 seulement par l'eau alimentaire. Les 52 gr. 65 de chlorure de sodium, contenus dans les 9 litres d'ascite, provenaient avant tout des œdèmes; pour une faible part, des chlorures du sang dont le taux est tombé entre les deux ponctions, de 5 gr. 65 à 5 gr. 15, et pour une proportion insignifiante, en raison du régime déchloruré, du sel alimentaire dont 2 gr. 50 à 3 gr. à peine ont été retenus dans l'économie pendant les deux derniers jours d'observation.

Il pourrait paraître, à première vue, que l'existence de grands œdèmes

périphériques constitue jusqu'à un certain point un avantage chez les sujets atteints de cirrhose de Laennec. En ponctionnant l'ascite chez ces sujets, il n'y a pas lieu, en effet, de redouter l'appauvrissement des humeurs normales de l'organisme en sel et en albumine, puisque ces éléments accumulés en excès dans le tissu cellulaire sous-cutané servent entièrement à reconstituer l'épanchement péritonéal. D'autre part, si les œdèmes deviennent gênants par leur volume ou exposent le sujet à des inflammations cutanées dangereuses, il est facile d'en venir à bout en évacuant l'ascite et en maintenant le malade au régime déchloruré.

En réalité, si, envisagés sous cet angle, les œdèmes peuvent présenter quelque avantage, il faut dire que leur présence constitue un fâcheux élément de pronostic. Les cirrhoses avec anasarque sont des cirrhoses particulièrement graves qui, presque dès le début, s'accompagnent en général de symptômes d'insuffisance hépatique inquiétants. Le fait a été déjà mis en lumière par Presle, dans sa thèse inspirée par le Prof. Gilbert, et confirmé par le Prof. Chauffard. Nous avons fait la même constatation chez les malades que nous avons observés.

Les phénomènes de balancement qui se produisent entre les hydropisies sous-cutanées et l'hydropisie péritonéale, la sévérité du pronostic dans cette forme particulière de la maladie de Laennec, tels sont les faits qui ressortent de cette étude et qu'il importe de ne pas perdre de vue. Les œdèmes, qui en constituent le caractère le plus apparent, ont été l'objet d'interprétations diverses. Bright, Becquerel et Grisolle admettent qu'ils n'apparaissent qu'à la fin de l'évolution de l'ascite et les attribuent soit à la compression exercée par le liquide ascitique sur les vaisseaux du système porte, soit à des adultérations sanguines et surtout à la dilution du sang. Monneret, Frerichs, sans en rechercher l'origine, constatent qu'ils peuvent précéder l'ascite ou apparaître en même temps qu'elle. Murchison invoque la compression de la veine cave inférieure dans le sillon postérieur du foie, tandis que Trousseau en voit la cause dans l'hypertension du système veineux porte accessoire.

Presle, envisageant seulement le cas d'œdèmes préascitiques pouvant précéder parfois de plusieurs mois l'apparition de l'épanchement péritonéal et devenus si importants que les malades sont pris parfois pour des asystoliques, a développé, à propos de la nature de ces œdèmes, les idées d'un auteur italien, Giovanni : celui-ci met en cause une phlébite

sténosante de la veine cave inférieure consécutive soit à une inflammation de la capsule de Glisson, soit à une propagation de la sclérose hépatique au système des veines sus-hépatiques et, de là, à la veine cave inférieure.

N'ayant, dans les deux autopsies que nous avons faites, rencontré aucun rétrécissement de la veine cave inférieure, nous pensons que la cause première des œdèmes, chez les malades que nous avons observés, réside avant tout dans l'hypertension portale. On sait que cette hypertension retentit à un moment donné sur la circulation cave et en provoque l'encombrement. Avant même la production de l'ascite, le sang, dans la circulation cave, peut déjà exercer une pression plus considérable que normalement sur les parois des veines et des capillaires veineux. Naturellement lorsque l'ascite se développe et contribue à comprimer les vaisseaux portes, les veines périphériques en subissent le contre-coup et la tension doit s'y accroître encore. Pourtant nous voyons que, dans les cas ordinaires, il ne se produit, malgré tout, aucune transsudation bien notable de sérosité à travers les parois des capillaires. Pourquoi donc, chez certains cirrhotiques, cette transsudation a-t-elle lieu si considérable et parfois si précoce que les œdèmes des membres inférieurs acquièrent une importance égale à celle de l'ascite ou même occupent le premier plan?

On ne peut s'empêcher de penser qu'il existe au niveau des territoires où se produit l'infiltration sous-cutanée une prédisposition particulière. Peut-être cette prédisposition réside-t-elle dans un état d'infériorité des capillaires, les rendant plus aptes à laisser, sous l'influence d'un excès de tension, la sériosité sanguine filtrer à travers leur paroi vers les espaces interstitiels. A la base de cette infériorité des capillaires seraient les altérations de leur endothélium par certains poisons transportés par la circulation chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique particulièrement accentuée. C'est là une théorie qui, depuis Cohnheim, a été maintes fois invoquée pour expliquer la formation des œdèmes les plus divers et qu'à l'heure actuelle encore bien des auteurs adopteraient sans hésiter dans le cas qui nous occupe.

Mais, nous le répétons, ce n'est là qu'une hypothèse et, à supposer que réellement les lésions endothéliales existent et entrent en ligne de compte, elles ne font que compléter l'action première et nécessaire de l'hypertension veineuse dans les deux systèmes porte et cave. Si d'ailleurs on admet cette action, les effets bienfaisants de la paracentèse du péritoine sur les œdèmes sont immédiatement faciles à comprendre; et ces

effets bienfaisants sont eux-mêmes un argument en faveur du rôle de l'hypertension veineuse ayant débuté par le système porte.

L'évacuation de l'ascite supprime la compression souvent très accentuée qui s'exerce sur les ramifications portes. Celles-ci peuvent se dilater plus librement et la transsudation qui s'opère à travers leurs parois, favorisée d'ailleurs par certaines lésions péritonéales, reprend sans doute avec plus d'activité. Les deux systèmes porte et cave étant solidaires l'un de l'autre, l'expansion que subit le premier après la paracentèse du péritoine entraîne dans le second un abaissement soudain de la tension veineuse, qui favorise la résorption des œdèmes. D'autre part, la reproduction de l'ascite, chez les cirrhotiques atrophiques, est obligatoire et la cavité péritonéale est un véritable point d'appel pour tous les éléments qui peuvent contribuer à la formation de la sérosité ascitique.

Si l'organisme ne trouve pas dans l'alimentation les chlorures et l'eau nécessaires à la reconstitution de l'ascite, soit que cette dernière se reproduise trop rapidement pour que la ration alimentaire quotidienne suffise à l'équilibrer, soit que les chlorures fassent à peu près complètement défaut dans le régime, il doit faire appel à ses propres réserves. Chez les cirrhotiques œdémateux soumis au régime déchloruré, ces réserves lui sont largements offertes par la sérosité accumulée dans les mailles du tissu cellulaire sous-cutané qui, justement après la paracentèse du péritoine, tend à repasser dans les vaisseaux. Ainsi s'établit, par l'intermédiaire de la circulation, un véritable courant qui, prenant sa source dans les espaces interstitiels, aboutit à la cavité péritonéale et peut suffire à alimenter à lui seul l'épanchement qui s'y constitue.

Le phénomène de balancement entre les œdèmes périphériques et l'ascite que nous avons analysé dans la cirrhose de Laennec peut s'observer également au cours des affections cardiaques et rénales. Il peut exister entre les infiltrations sous-cutanées et les épanchements pleuraux. Il peut, au point de vue thérapeutique, présenter un grand intérêt.

Chez une femme de 36 ans atteinte depuis deux ans d'une néphrite s'accompagnant de forte albuminurie, sans azotémie, mais avec une imperméabilité rebelle du rein pour les chlorures ayant entraîné des œdèmes irréductibles, le développement soudain d'un grand épanchement pleural droit apparut comme un incident salutaire.

En l'espace de 8 jours le poids du corps subit une chute de 6 kg. 700, aux dépens de ses œdèmes. Cette chute de poids et cet effondrement des œdèmes n'ont été attribuables que d'une façon très accessoire à deux légères poussées de diurèse de 1500 cc. et à une crise de diarrhée. Ce sont surtout trois thoracentèses successives qui, en soustrayant à l'économie 4 l. 350 de sérosité, ont rempli la tâche que le rein était incapable d'assumer. L'épanchement pleural s'est reformé après chaque ponction, empruntant aux œdèmes sous-cutanés l'eau et les chlorures que ne pouvait lui fournir une alimentation très restreinte, très pauvre en sel, doublée d'une restriction très sévère des boissons.

A chaque ponction s'inscrivait un abaissement du poids du corps qui demeurait ensuite sensiblement fixe jusqu'à la ponction suivante. Cette descente du poids du corps par paliers successifs avec fonte progressive des œdèmes tandis que l'épanchement se reforme dans la cavité séreuse est la caractéristique du phénomène que nous nous sommes attaché à mettre en lumière.

Chez un homme de 27 ans, atteint d'asystolie consécutive à une maladie mitrale, et chez lequel la digitale et l'ouabaïne avaient épuisé leur action, des ponctions successives d'un épanchement ascitique nous ont permis également de faire disparaître des œdèmes demeurés irréductibles.

Chez ce sujet, soumis à un régime déchloruré strict avec restriction des liquides, 5 paracentèses successives nous permirent d'obtenir un abaissement du poids du corps de 7 kilogrammes, et l'effacement complet de l'infiltration sous-cutanée, sans qu'il se fût produit la moindre crise polyurique.

Point particulier, la reconstitution des épanchements péritonéaux et pleuraux aux dépens des œdèmes périphériques ne s'observe pas seulement chez les asystoliques devenus rebelles aux toni-cardiaques, et incapables d'éliminer par voie rénale la sérosité épanchée dans leur tissu cellulaire sous-cutané.

Nous avons eu l'occasion d'observer une série de ces malades, chez qui, en pleine polyurie digitalique, des épanchements de la plèvre et du péritoine, évacués par ponction au début du traitement, se sont reconstitués et ont pu être ponctionnés à nouveau.

On a l'impression, dans ces cas, que, sous l'influence de la digitale aidée par l'évacuation des épanchements pleural ou péritonéal, la sérosité stagnante dans les mailles du tissu cellulaire sous-cutané est rentrée

dans la circulation à flots et presque trop rapidement; le rein, malgré son activité, n'est pas parvenu à débiter avec une vitesse suffisante la masse liquide qui est soudain venue diluer le plasma. Mais les séreuses, fraîchement libérées de leur épanchement, ont constitué une sorte de point d'appel où cet excès de liquide a pu se collecter.

Nous avons même vu, chez un asystolique traité avec le plus grand succès par la digitale, un double épanchement pleural se constituer en pleine polyurie libératrice alors que les plèvres étaient absolument libres au début du traitement.

Cette constatation peut contribuer, pensons-nous, à jeter quelque clarté sur l'origine de ce que l'on a décrit sous le nom d'« accidents de résorption des œdèmes ». Parmi ces accidents survenant justement au moment où la digitale et la théobromine exercent leur action déshydratante, on a noté l'œdème pulmonaire et aussi des crises éclamptiques, de la torpeur, du Cheyne-Stokes qui sont sans doute dus à l'œdème cérébral. Ce n'est pas sans raison, à notre avis, que Huchard a parlé, pour les expliquer, de « certains déplacements d'hydropisies » et de la constitution brusque d'œdèmes viscéraux dus à la pléthore sanguine au moment de l'étape vasculaire de l'élimination des hydropisies, étape qui se prolonge quand la diurèse tarde trop.

Il semble à première vue qu'il soit impossible d'appliquer à la reproduction des épanchements des séreuses aux dépens des œdèmes périphériques chez les asystoliques et les brightiques la même interprétation pathogénique que chez les malades atteints de cirrhose de Laennec.

Chez les cirrhotiques, l'ascite est le phénomène nécessaire, primitif, relevant d'une cause locale, et les œdèmes, qui en général n'apparaissent que postérieurement, ne sont que des accidents accessoires, du reste régis en grande partie par la présence de l'ascite. Chez les cardiaques et les brightiques au contraire, les œdèmes précèdent le plus souvent les hydropisies des séreuses; même s'ils surviennent simultanément, ils se produisent au même titre, sous la dépendance d'une cause influant en même temps sur tout l'organisme, insuffisance du myocarde ou imperméabilité du rein aux chlorures.

En réalité, c'est là une conception trop schématique des hydropisies. Sans contester que, dans le mal de Bright ou dans l'asystolie, une même cause générale ne soit à l'origine des transsudations qui s'opèrent aussi bien dans le tissu cellulaire sous-cutané que dans les séreuses, il faut bien

reconnaître que souvent, d'une façon évidente, certains facteurs locaux font que ces séreuses deviennent un véritable point d'attraction pour l'eau et les chlorures retenus. Chez nos cardiaques un fait mérite d'attirer l'attention: les liquides d'ascites contenaient 23 à 25 gr. pour 1 000 d'albumine et donnaient un coagulum fibrineux; l'examen cytologique y montrait, à côté des cellules endothéliales, une majorité de lymphocytes. Ces signes distinctifs diffèrent complètement de ceux des ascites des cirrhotiques, non spontanément coagulables, contenant 5 à 10 gr. pour 1 000 d'albumine et peuplées uniquement de cellules endothéliales, liquides de stase typiques, véritables transsudats. L'ascite des cardiaques et — nous avons pu le constater chez tous les asystoliques à qui nous avons pratiqué la paracentèse du péritoine — présente des caractères intermédiaires entre ceux d'un exsudat et ceux d'un transsudat.

Cette opposition entre les épanchements péritonéaux des cirrhotiques et ceux des cardiaques n'est pas due à une teneur en albumine du plasma sanguin moindre chez les premiers et plus élevée chez les seconds.

L'ascite des asystoliques a, en réalité, un caractère nettement inflammatoire, mais il semble que l'exsudat inflammatoire attribuable à des lésions locales soit dilué par un transsudat relevant de la stase sanguine générale. Ces lésions locales ont été remarquablement mises en lumière par Pierre Merklen : cet auteur a insisté sur l'existence de périhépatites et même de péritonites chroniques plus étendues, s'observant avec une intensité particulière chez les cardiaques dont l'ascite se renouvelle parfois durant des mois et nécessite des ponctions répétées. Nous ne pouvons que confirmer leur fréquence chez les asystoliques porteurs d'ascites récidivantes. Nous estimons que ces lésions inflammatoires chroniques du péritoine périhépatique et périsplénique, lésions parfois plus étendues encore, sont un point d'appel pour la transsudation de sérosité, en cas de fléchissement du myocarde. Elles représentent le facteur local qui après chaque paracentèse rend nécessaire, chez certains asystoliques, la récidive de l'ascite, si nécessaire même que celle-ci va chercher au besoin dans les œdèmes périphériques l'eau et les chlorures indispensables à sa reproduction.

Les épanchements pleuraux des cardiaques prêtent aux mêmes considérations que leurs ascites. Le véritable hydrothorax, volontiers bilatéral, très pauvre en albumine et en éléments cellulaires, constitués surtout par des placards endothéliaux, n'est pas ce que l'on observe le plus souvent.

En debors même des épanchements aigus, en relation manifeste avec les infarctus pulmonaires, nous avons été frappés, comme bien d'autres auteurs du reste, par la fréquence de la pleurésie unilatérale, de la pleurésie droite en particulier, avec liquide contenant 25, 30, 35 gr. d'albumine pour 1 000, coagulant spontanément et montrant, à côté des cellules endothéliales, une proportion élevée de lymphocytes. Parfois nous avons vu des liquides pleuraux ne contenant, au début de la cure digitalique, que 7 à 10 gr. pour 1 000 d'albumine, mais très riches en lympbocytes à côté des placards caractéristiques des épancbements mécaniques, se concentrer à mesure que la polyurie digitalique se produisait et persister avec une teneur en albumine plus élevée, alors que les autres bydropisies avaient disparu. Tout porte à croire que souvent les épanchements pleuraux des cardiaques ne sont pas de simples transsudats, mais de véritables exsudats dilués, en rapport avec des lésions chroniques sous-jacentes de la plèvre et du poumon : infarctus corticaux minimes ne faisant pas leur preuve clinique, scléroses anciennes, poussées infectieuses larvées dans un poumon soumis habituellement à l'hypcrémie de stase. Il n'est donc pas étonnant que certaines pleurésies des cardiaques puissent ne pas suivre l'évolution générale des autres bydropisies et puissent persister ou se reproduire alors que le myocarde semble avoir récupéré sa tonicité et que le rein fonctionne suffisamment pour libérer l'économie de l'eau et des chlorures retenus.

Pour expliquer, chez la femme atteinte de néphrite dont nous avons cité l'observation, le caractère récidivant de l'épanchement pleural, il est tentant d'invoquer une pathogénie analogue. Cet épanchement, strictement unilatéral, s'est développé assez rapidement, en dehors de tout accroissement nouveau des œdèmes péripbériques. La malade ne présentait pas cette infiltration énorme et généralisée qui peut s'accompagner du véritable hydrothorax bilatéral. Le liquide pleural, bien que pauvre en albumine, nous a frappés par sa forte teneur en éléments cellulaires, où les placards endothéliaux étaient si rares, au milieu de la masse des lymphocytes, que la première impression donnée par l'examen des lames était celle d'une pleuro-tuberculose. A notre avis, dans la genèse de cette pleurésie, la rétention chlorurée n'a pas été seule en cause : un processus inflammatoire local, demeuré obscur, a orienté à un certain moment vers la cavité pleurale l'afflux de l'eau salée non éliminée par le rein, comme il a dirigé vers cette cavité, après chaque ponction, la sérosité épanchée dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Cette étude du déplacement des hydropisies sous une influence autre que celle de la pesanteur ne serait pas complète si nous n'en soulignions pas, pour terminer, l'intérêt thérapeutique. Les enseignements de Potain, de Huchard, de Pierre Merklen, de Barié nous ont depuis longtemps appris que, chez les asystoliques, les épanchements de la plèvre ou du péritoine constituent de véritables barrages périphériques, contrariant l'action de la digitale et qu'il suffit souvent, en les ponctionnant, de lever ces barrages pour voir se produire la débâcle urinaire. Les exemples que nous avons rapportés aujourd'hui montrent que les cavités pleurale ou péritonéale peuvent être occasionnellement des points d'appel pour les hydropisies conditionnées par l'insuffisance cardiaque ou l'imperméabilité rénale. Lever les barrages périphériques au moyen de la thoracentèse ou de la paracentèse du péritoine, cela signifie en réalité provoquer la mobilisation des liquides d'œdème et leur rentrée dans la circulation sanguine, en utilisant la force d'attraction pour l'eau et les chlorures plus accentuée au niveau de séreuses généralement lésées qu'au niveau du tissu cellulaire sous-cutané. C'est pourquoi l'apparition d'une ascite ou d'une pleurésie chez certains asystoliques ou certains brightiques infiltrés, rebelles aux toni-cardiaques et aux diurétiques, constitue une complication en quelque sorte salutaire, si l'on veut bien en tirer parti. Nos observations montrent qu'en pareil cas, on peut, en combinant l'action du régime déchloruré à celle des ponctions répétées, obtenir non seulement une amélioration momentanée, mais encore une survie notable et même prolongée, alors que la terminaison fatale semblait immédiatement menaçante. Cette méthode de traitement, quand elle est possible, est certainement préférable à celle qui s'adresse directement aux hydropisies sous-cutanées et cherche à en assurer l'évacuation au moyen de mouchetures, de scarifications ou d'aiguilles de Southey, procédés qui, malgré les précautions d'asepsie les plus rigoureuses, exposent les sujets affaiblis et cachectiques aux dangers de l'infection.

Tout, dans les faits que nous venons d'exposer, confirme le précepte classique : ponctionner tout ce que l'on peut avant d'administrer la digitale ou la théobromine. Ces médicaments ne sont-ils plus en état de déclencher la polyurie libératrice, il est bon de savoir que, tant qu'il existe dans la plèvre ou dans le péritoine un épanchement susceptible de se renouveler en s'alimentant dans les œdèmes périphériques, la théra-

peutique n'a pas dit son dernier mot, le médecin peut encore faire beaucoup pour diminuer les souffrances et prolonger la vie de son malade.

5. **Rupture spontanée d'une ascite à l'ombilic. Guérison locale. Mort par insuffisance hépatique.** En coll. avec M. Jean Lévesque. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1922, p. 1045.

6. **Quels enseignements peut-on tirer en clinique de l'examen des liquides d'ascite?** En coll. avec M. Jean Lévesque. — *Gazette des Hôpitaux*, 1923, n° 41, p. 677.

Depuis que les recherches de Widal et Ravaut sur le cyto-diagnostic ont fait entrer l'examen des sérosités dans la pratique courante, l'opinion s'est généralisée que les résultats de l'étude du liquide d'ascite ne donne pas une certitude comparable à celle que fournit l'étude des épanchements pleuraux. Cette opinion est née des contradictions relevées entre les conclusions de l'examen des sérosités péritonéales et celles de la clinique ou de l'autopsie. C'est pourquoi d'autres procédés d'exploration ont été proposés depuis le cyto-diagnostic : recherche de la fibrine; dosage des nucléo-albumines, dont la quantité approximative est donnée par la réaction de Rivalta (Rivalta, Sabrazès, Fontaine, Merklen); dosage de l'albumine totale (Mosny, Javal, Dumont et Fontaine). Aucune de ces méthodes cependant n'a pu modifier l'opinion que les traités récents expriment encore, touchant l'incertitude où nous laisse souvent l'application des méthodes de laboratoire au diagnostic de la nature de l'ascite.

Nous nous sommes proposé d'appliquer parallèlement à l'examen des sérosités péritonéales tous les procédés connus qui, en raison de leur simplicité, méritent d'entrer dans la pratique quotidienne. Nous avons ainsi tenté d'établir des sortes de schémas analogues à ceux qui sont en usage dans l'étude du liquide céphalo-rachidien.

Nous avons volontairement laissé de côté la réaction de Rivalta, dont le côté pratique n'est qu'apparent, de minimes détails de technique faussant souvent le sens de cette réaction.

Nous avons retenu trois procédés :

1° Le cyto-diagnostic;

2° Le dosage de l'albumine totale réalisé à l'aide d'un réfractomètre, ou plus simplement à l'aide du tube d'Esbach en diluant le liquide péritonéal à 1/10;

3° L'évaluation de la quantité de fibrine, non pas par pesée, mais par l'appréciation du coagulum fibrineux.

Les conclusions auxquelles nous sommes parvenu sont fondées sur l'étude de vingt-sept malades suivis avec M. Jean Lévesque et dont celui-ci a publié les observations détaillées dans sa thèse.

Nous avons envisagé successivement les ascites des cirrhoses du foie, des anasarques, des péritonites et des cancers du péritoine, et nous avons essayé de montrer quels sont les renseignements fournis par l'étude du liquide d'ascite.

1° Ascite des cirrhotiques.

Chez dix malades, dont le diagnostic clinique était celui de cirrhose avec ascite, nous avons étudié le liquide péritonéal par les trois procédés que nous avons indiqués. Nous avons, d'autre part, cultivé ces liquides ; nous les avons inoculés à des cobayes et de plus nous avons pu, chez huit de ces malades, faire des vérifications d'autopsie.

Nos observations se divisent en deux groupes : quatre d'entre elles concernent des ascites qui, tout le long de leur évolution ou lors de plusieurs ponctions successives, ont présenté les attributs typiques des transsudats mécaniques. Dans les autres, le liquide a présenté soit au début, soit au cours de l'évolution de la maladie, des caractères plus ou moins inflammatoires.

Les faits du premier groupe nous ont montré à l'autopsie une cirrhose de Laennec typique sans anomalie, l'ascite dans ce cas nous offre donc le type du liquide cirrhotique.

Pour chacune des observations du deuxième groupe, nous avons pu, soit du vivant du malade, soit à l'autopsie, expliquer les caractères inflammatoires du liquide par une anomalie ou une complication. Il s'est agi le plus souvent de cirrhoses hypertrophiques dont l'évolution clinique n'était pas absolument celle de la cirrhose de Laennec, si constamment semblable à elle-même ; ou bien il s'est agi de syndromes plus éloignés encore : un syndrome de Banti, une cirrhose hypertrophique maligne avec polynévrite, trois cirrhoses hypertrophiques alcooliques, l'une avec évolution rapide vers l'insuffisance hépatique, deux ayant présenté une longue évolution douloureuse et fébrile. La formule de l'ascite dans ces

cas nous apparaît donc être celle des ascites cirrhotiques compliquées ou anormales.

L'ascite des cirrhoses non compliquées, de la cirrhose de Laennec surtout, telle qu'elle s'est montrée dans les quatre observations du premier groupe, nous paraît répondre à la formule suivante :

Liquide clair, sans fibrine.

Albuminose au-dessous de 12 grammes par litre.

Cytologie faite uniquement de *placards* endothéliaux. Nous insistons, après Ravaut, sur la nécessité de constater des placards, la présence de cellules endothéliales isolées, sans placards, n'ayant pas de valeur diagnostique.

Les seules modifications du liquide péritonéal, qui résultent de son régime normal, c'est-à-dire des récidives incessantes et des ponctions, sont les suivantes :

L'appauvrissement graduel du liquide en albumine. Le taux de celle-ci tombe de 12 grammes à la première ponction, à 9-8-6-3 grammes aux suivantes.

La diminution graduelle du nombre des cellules en suspension dans la sérosité. Le culot de centrifugation, abondant à la première ponction, devient minime ; les étalements sur lame ont l'air vides de cellules ; celles-ci, que l'on aperçoit de loin en loin, sont vieillies et mal colorées. Tout se passe comme si la séreuse ne pouvait indéfiniment desquamer. Ce fait a une certaine importance. Il suffit en effet d'une très légère inflammation pour qu'une lymphocytose apparaisse, et que le liquide, en l'absence de placards endothéliaux, paraisse inflammatoire. Nous avons pu constater le fait chez un de nos malades dont l'ascite, pendant les jours qui précédèrent une rupture de l'ombilic, présenta une formule lymphocytique, en remplacement de la formule endothéliale ; mais le nombre des lymphocytes était si restreint qu'on en trouvait seulement 6 à 7 par champ, après étalement sur lame du culot de centrifugation lui-même extrêmement minime. La pauvreté même de l'ascite en lymphocytes a, dans ce cas, une signification : le liquide des péritonites tuberculeuses est en effet peuplé de très nombreux lymphocytes (200 à 300, en champ) qui donnent un volumineux culot de centrifugation.

Le taux très bas de l'albumine dans ces liquides vient, d'autre part, affirmer leur origine mécanique.

Cette notion de l'appauvrissement régulier des ascites cirrhotiques en éléments figurés est très importante. Il est nécessaire, pour donner toute sa valeur au cyto-diagnostic, d'apprécier approximativement l'abondance des cellules dans le liquide : le seul examen du volume du culot de centrifugation suffit à renseigner sur ce point.

Toute ascite cirrhotique qui ne présente pas les caractères ci-dessus indiqués nous semble *anormale ou compliquée*. La fréquence de ces anomalies est grande d'ailleurs : c'est fort souvent qu'au cours des cirrhoses on a l'occasion de trouver un liquide d'ascite présentant des caractères plus ou moins inflammatoires. Tantôt un seul procédé, le cyto-diagnostic, en général, tantôt les trois procédés nous ont révélé, dans les sept observations qui composent notre deuxième groupe, l'existence de modifications inflammatoires d'épanchements péritonéaux qui, cliniquement, étaient, à coup sûr, d'origine mécanique.

Les aspects particuliers de la formule cytologique nous permettent de grouper ces faits en deux catégories :

Les ascites cirrhotiques avec polynucléose.
Les ascites cirrhotiques avec lymphocytose.

La *polynucléose*, abondante et prédominante, s'est rencontrée quatre fois à la fin de l'évolution des ascites cirrhotiques que nous avons examinées. Elle est, à notre avis, capitale à rechercher, car elle est le signe certain, et souvent le premier, d'une complication redoutable, qui nous paraît bien plus fréquente que ne le disent les traités classiques ; qui nous semble être même, avec l'ictère grave terminal, la grande cause de mort des cirrhotiques : *la péritonite septique aiguë à pyogènes*.

Cette péritonite qui a, d'autre part, été étudiée par Garnier et Pignot, peut éclater chez des gens n'ayant jamais été ponctionnés. Elle est la conséquence d'une septicémie qui se développe facilement sur un terrain débilité. Le point de départ est une infection cutanée, une érosion d'un membre œdémateux compliqué de lymphangite ou d'érysipèle, une infection pulmonaire légère. Les germes que nous avons identifiés, après tous les auteurs, sont le streptocoque et le pneumocoque ; nous les avons toujours décelés dans l'ascite et deux fois dans le sang pendant la vie.

Parfois, les symptômes de ces péritonites sont nets et bruyants et l'autopsie montre des lésions inflammatoires intenses du péritoine. Plus

souvent, comme nous l'avons vu dans tous nos cas, le tableau clinique est fruste : température peu élevée, effondrement rapide du malade, émaciation ; peu de douleur, accentuation du météorisme abdominal ; le hoquet incessant nous a paru le symptôme le plus significatif. A l'autopsie, on ne trouve que quelques flocons fibrineux flottant dans le liquide ascitique, à peine louche, et un peu d'hyperémie des anses intestinales.

On conçoit que le caractère effacé de ces phénomènes puisse faire méconnaître entièrement la péritonite aiguë : seule la polynucléose, constatée au cours d'examens faits systématiquement, nous a conduits, dans nos cas, à rechercher l'infection à pyogènes et la septicémie.

La *lymphocytose* des liquides d'ascite cirrhotique pose des problèmes plus complexes. C'est ici que l'étude du liquide par l'emploi parallèle de tous les procédés cliniques fournit des résultats intéressants. Si la lymphocytose constitue souvent, en effet, le seul caractère inflammatoire de l'ascite, on a parfois l'occasion de rencontrer des formules de liquide péritonéal cirrhotique dont tous les caractères éveillent l'idée d'un exsudat.

Chez sept de nos malades, nous avons pu, en effet, rencontrer, soit dès la première ponction, soit plus tardivement, des liquides inflammatoires avec lymphocytose. Pour chacun d'eux nous avons recherché si l'on pouvait appliquer l'une des explications données à ces lymphocytoses par les auteurs. Nous avons ainsi recherché :

L'influence des infections anaérobies ;
L'influence de la tuberculose ;
L'influence de la syphilis.

Nous n'avons jamais pu mettre en évidence, dans les liquides examinés, la présence d'anaérobies, bien que nous ayons cultivé ces liquides régulièrement, ou même les flocons fibrineux, s'il y en avait. Il ne nous paraît donc pas que le développement d'infections anaérobies, sous l'influence des ponctions, soit l'origine des lymphocytoses des ascites cirrhotiques, comme l'avaient pensé le Prof. Gilbert et M. Lippmann. Dans une note de 1915, le Prof. Gilbert et M. Villaret ont atténué d'ailleurs cette première opinion et indiqué que, fort souvent, les ascites cirrhotiques gardent tout le long de leur évolution leurs caractères de transsudat.

Contrairement à notre attente et à tout ce qui a été écrit sur ce point,

nous n'avons pas rencontré *la tuberculose* à l'origine de la majorité de ces modifications de l'ascite cirrhotique.

Bien que nous ayons multiplié les inoculations au cobaye, nous n'avons obtenu, sur dix malades examinés, que deux fois la preuve de l'existence de la tuberculose : une fois par l'inoculation dans un cas de syndrome de Banti, une fois à l'autopsie (nos cobayes étant morts prématurément) dans un cas de cirrhose hypertrophique diffuse maligne. Dans tous les autres cas, l'autopsie nous a permis de vérifier l'absence de tuberculose, affirmée du vivant du malade par les procédés de laboratoire.

Non seulement donc nous pouvons conclure que la tuberculose n'est pas à l'origine des cirrhoses alcooliques et de leurs ascites, mais nous avons l'impression que l'on a exagéré la fréquence de la tuberculose ou de la péritonite tuberculeuse au cours de la cirrhose de Laennec. Nous pensons, comme Villaret, Bénard et Blum l'indiquent dans un travail récent, que la tuberculose se rencontre surtout chez les alcooliques atteints de cirrhoses malignes. Mais là, il faut toujours compter avec elle. Il s'agit souvent, comme dans une de nos observations, d'alcooliques avec grande polynévrite, signes marqués d'insuffisance hépatique, et ascite légère peu récidivante. De même que les cirrhotiques chroniques sont exposés à une septicémie à pyogènes à la moindre infection, les sujets atteints de cirrhose maligne, qui sont souvent déjà des tuberculeux latents, sont volontiers atteints de granulie terminale. C'est alors que nous avons pu voir la formule du liquide d'ascite, jusque-là mécanique, se modifier, la lymphocytose apparaître et le taux de l'albumine lui-même augmenter légèrement.

On conçoit qu'une tuberculose évolutive latente puisse, chez un cirrhotique, donner lieu également à une granulie terminale, mais ce n'est pas une éventualité fréquente ; ce n'est pas une éventualité précoce et il ne peut être question d'expliquer ainsi la majorité des aspects inflammatoires des liquides péritonéaux des cirrhotiques.

Nous ne pensons pas non plus que les ascites cirrhotiques présentant quelques phénomènes inflammatoires doivent ces caractères à une *origine syphilitique*, comme nous y invite la tendance actuelle issue des travaux du Prof. Letulle et de Bergeron.

Un de nos malades, qui présentait une réaction de Wassermann positive dans le sang, était porteur d'une ascite dont tous les attributs étaient

ceux d'un transsudat purement mécanique. Par contre, chez plusieurs de nos malades dont l'ascite présentait une lymphocytose légère, aucun signe clinique ou sérologique ne permettait d'incriminer la syphilis. Villaret, Bénard et Blum, d'ailleurs, refusent d'admettre l'importance du rôle que Letulle fait jouer à la péritonite syphilitique, bien qu'ils admettent l'origine syphilitique de certaines cirrhoses alcooliques.

Sans vouloir discuter longuement la théorie de l'origine syphilitique des cirrhoses, nous pouvons dire qu'elle repose sur des preuves bien fragiles. La fréquence d'une réaction de Wassermann positive dans le sang ou le liquide d'ascite n'entraîne pas la conviction. Il faut se garder de mettre sur le compte de la syphilis toutes les affections qui se développent chez un syphilitique : témoin notre malade atteint de maladie de Banti, syphilitique avéré, dont l'ascite était tuberculeuse. La majorité de nos cirrhotiques n'avaient d'ailleurs aucun signe sérologique de syphilis.

L'argument qu'on pourrait, en faveur du rôle de la syphilis dans l'étiologie des cirrhoses hépatiques, tirer de l'efficacité du traitement antisyphilitique chez certains cirrhotiques ne doit pas, d'autre part, être accepté sans discussion. Les seuls médicaments actifs sont les sels mercuriels, jamais les arsénobenzols. Ces sels mercuriels semblent agir surtout par leur pouvoir diurétique et encore dans des cas bien déterminés. Il s'agit de cirrhoses habituellement anascitiques, qui, à la faveur d'une poussée d'insuffisance hépatique (lors d'une infection aiguë, d'un excès alcoolique, d'une narcose chloroformique), se compliquent rapidement d'ascite. On sait, depuis longtemps, qu'en pareil cas, l'ascite peut disparaître spontanément, au bout d'un temps plus ou moins long, en même temps que les signes d'insuffisance hépatique. La plupart des observations où l'on a enregistré le succès des sels mercuriels nous paraissent correspondre à ce type spécial.

L'intervention des infections anaérobies, de la tuberculose ou de la syphilis n'expliquant pas les déviations que peut subir la formule habituellement purement mécanique de l'ascite cirrhotique, il nous faut en chercher ailleurs la raison.

Nous devons dire, tout d'abord, et ceci est important, que jamais les liquides cirrhotiques ne présentent des caractères tellement inflammatoires, qu'on puisse les confondre avec ceux des exsudats. L'albuminose n'atteint jamais les chiffres que nous trouverons dans ces derniers. En

second lieu, la quantité absolue de lymphocytes contenue dans la sérosité cirrhotique n'est jamais considérable, que ces éléments soient mélangés à de nombreux placards endothéliaux ou qu'ils existent à peu prés seuls, comme cela se voit dans les ascites anciennes, où les cellules endothéliales sont devenues trés rares. Dans ce dernier cas, on parvient à compter au microscope 5, 10, 15 lymphocytes par champ, tandis qu'on en compte 200 ou 300 dans les péritonites tuberculeuses.

Le plus souvent, les caractères inflammatoires que l'on rencontre dans les ascites cirrhotiques sont de moyenne intensité : tantôt il s'agit d'une lymphocytose partielle isolée, l'albuminose restant celle d'un transsudat ; tantôt tous les éléments du schéma diagnostiqué différent de ceux du transsudat, mais ils restent à mi-chemin entre le transsudat et l'exsudat : la lymphocytose est peu importante, de légers voiles fibrineux flottent dans le liquide, l'albuminose oscille entre 15 et 30 grammes. On a l'impression d'un liquide complexe, à la fois mécanique et inflammatoire.

Nous pensons que la raison de ces formules mixtes trouvées à l'examen des liquides cirrhotiques n'est autre, comme l'ont avancé déjà plusieurs auteurs, que l'existence de la périviscérite, si fréquente dans les cirrhoses sous forme de périhépatite et de périsplénite.

Tantôt c'est une périviscérite légère et tardive, se réduisant à quelques placards dépolis à la surface du foie et de la rate. Elle peut expliquer certaines lymphocytoses légères, sans élévation du taux de l'albumine.

Tantôt il s'agit de périviscérite intense, parfois avec foie ou rate glacés, pouvant affecter la forme de larges cicatrices déprimées à la surface du foie. En pareils cas, l'examen du liquide d'ascite montre de nombreux lymphocytes mêlés aux placards endothéliaux, des voiles fibrineux importants et une albuminose pouvant varier entre 15 et 30 grammes par litre. Nous pensons qu'en pareil cas, on est en droit de songer à l'intervention d'une syphilis active ayant agi seule ou à côté de l'alcool pour produire l'ascite cirrhotique. Dans une observation que nous avons étudiée en détail et où l'évolution de la cirrhose s'était singularisée par la fréquence et l'intensité des douleurs abdominales, la syphilis était patente. Le liquide d'ascite présentait les caractères inflammatoires que nous avons mentionnés et l'autopsie nous a montré des lésions de périviscérite très accentuées.

L'importance de l'étiologie syphilitique, dans ces lésions périviscérales intenses, doit évidemment être précisée par des recherches plus étendues. Mais ce que nous venons d'exposer se trouve d'accord avec les observations éparses dans la littérature : Chiray et Janet, à propos d'une pleuro-péritonite subaiguë syphilitique, ont émis l'hypothèse que les hépatites syphilitiques ascitogènes pourraient bien être la conséquence de lésions péritonéales survenues aux périodes précoces de la syphilis. Nous nous demandons plutôt si ces périviscérites syphilitiques ne coïncident pas de temps à autre avec des cirrhoses du foie, elles-mêmes réellement alcooliques, et ne rendent pas compte de certaines anomalies de l'ascite constatées au cours des cirrhoses.

2° Ascite des anasarques.

Il est classique d'admettre l'ascite au nombre des hydropisies étendues survenant chez les cardiaques, les brightiques, les cachectiques. Il est un fait sur lequel nous devons tout d'abord attirer l'attention : l'ascite ne se rencontre guère qu'au cours des anasarques des asystoliques. Nous ne l'avons jamais trouvée en quantité suffisante pour rendre possible une ponction exploratrice chez les brightiques sans insuffisance cardiaque, même quand les œdèmes sont étendus et quand il existe de l'hydrothorax. Nous avons, d'autre part, observé un seul cas d'ascite cachectique, et dans des conditions spéciales.

La raison de cette particularité est, pensons-nous, que les ascites des anasarques, suffisamment développées pour pouvoir être ponctionnées, ne présentent jamais les caractères d'un transsudat purement mécanique.

L'*ascite des cardiaques* est donc la seule avec laquelle on ait vraiment à compter au cours des grandes hydropisies. Chez neuf asystoliques que nous avons examinés, nous avons, chaque fois, trouvé à l'ascite des caractères identiques, qui ne sont ni ceux d'un transsudat, ni ceux d'un exsudat ; qui participent de l'un et de l'autre et constituent le type des ascites à pathogénie mixte, mi-mécanique, mi-inflammatoire.

Voici le type de cette formule :

Liquide très fibrineux, coagulant spontanément; cytologie mixte, faite de nombreux placards endothéliaux et de très nombreux lymphocytes.

Albuminose variant de 18 à 35 grammes : exactement pour chaque cas pris individuellement : 23 grammes, 26 grammes, 32 grammes, 25 grammes, 18 grammes, 26 grammes, 32 grammes, 28 grammes et 34 grammes.

Nous n'avons donc jamais trouvé chez les cardiaques de liquide ascitique présentant les caractères d'un liquide de stase, analogue à celui de l'hydrothorax pur des cardiaques.

Il est certain qu'au cours des grandes anasarques des asystoliques, la stase veineuse péritonéale existe, mais elle n'est pas décelable cliniquement. Pour qu'il y ait ascite perceptible, il faut l'adjonction à la gêne circulatoire d'une inflammation qui fixe l'hydropisie dans le péritoine. Ici intervient la périhépatite, si fréquente chez les cardiaques. L'ascite cardiaque est un liquide à pathogénie mixte, lié à la stase veineuse et à la péritonite chronique à prédominance périhépatique.

L'existence de cette lésion locale ne paraît pas être habituelle chez les *brightiques*. C'est pourquoi, croyons-nous, l'ascite est rare dans les hydropisies d'origine purement rénale et sans insuffisance cardiaque.

Exceptionnelle aussi est l'*ascite des cachectiques*. Mais pour peu qu'une inflammation locale péritonéale soit constituée, l'ascite peut alors apparaître. Nous pensons en avoir observé un exemple au cours d'une tuberculose ganglio-spléno-hépatique. Le malade était infiltré d'œdème. Un épanchement pleural et une ascite se développèrent faisant penser à une granulie des séreuses. Mais si la lymphocytose de ces liquides était nette et abondante, l'albuminose n'était que de 13 grammes par litre : l'inoculation au cobaye ne donna pas de résultats. Nous pensons qu'il s'agissait là d'un épanchement de stase fixé par une lésion péritonéale.

3° Ascites des péritonites et des cancers du péritoine.

Nos observations ne font ici que confirmer les conclusions de Mosny, Javal et Dumont, exposées par Dumont et Fontaine dans leurs thèses inaugurales.

Une condition est à la fois suffisante et nécessaire au liquite d'ascite pour affirmer qu'il s'agit bien d'un exsudat, c'est-à-dire d'un épanchement inflammatoire : c'est l'existence d'un taux d'albumine de 40 grammes par litre ou davantage.

Cette règle est indiscutable et permet dès lors de diagnostiquer facilement un exsudat : dans deux cas de cancer du péritoine nous avons trouvé 40 et 41 grammes d'albumine à l'ascite ; dans deux cas de péritonite tuberculeuse nous avons trouvé 46 et 60 grammes. D'autre part, tous les liquides que nous avons examinés et qui présentaient, en même temps que quelque caractère inflammatoire, un taux d'albumine inférieur à 40 grammes, relevaient d'une autre pathogénie que celle de l'inflammation agissant seule ; ils rentraient dans les cas étudiés plus haut de liquides de pathogénie mixte.

Les autres caractères du liquide d'ascite ont donc une importance secondaire ici ; ils permettent cependant jusqu'à un certain point de préciser la nature d'un exsudat.

Nous avions pensé que la quantité de fibrine pourrait permettre de distinguer le cancer du péritoine de la péritonite tuberculeuse. Mais si nous avons bien trouvé des ascites du cancer dépourvues de fibrine, nous n'avons pas noté que l'abondance de fibrine fût l'apanage des péritonites tuberculeuses.

Le cyto-diagnostic est d'un intérêt plus grand. Le fait de rencontrer de grands placards bourgeonnants, à plusieurs assises cellulaires, est un signe certain mais exceptionnel de cancer. L'existence de cellules en karyokinèse ne nous paraît pas avoir une valeur absolue, sauf si elles sont très abondantes. Presque toujours la formule cytologique du cancer du péritoine est bigarrée ; elle consiste en un mélange de lymphocytes et de placards endothéliaux.

Celle de la péritonite tuberculeuse est caractérisée par une *lymphocytose pure*, sans *placards endothéliaux*, avec cellules endothéliales isolées et macrophages. Fait capital, cette lymphocytose est toujours *abondante*, 100-200 éléments par champ. Il n'y a rien de comparable entre elle et la maigre lymphocytose des ascites cirrhotiques compliquées.

Nous mentionnerons, à propos des exsudats, un cas d'ascite développée au voisinage d'un abcès amibien du foie. Cette ascite, que l'on peut envisager comme un véritable œdème périphlegmoneux, présentait des caractères complexes tenant à la fois de l'exsudat et du transsudat : liquide fibrineux, de cytologie mixte endothéliale et lymphocytique, avec une albuminose de 16 grammes par litre. Nous retrouvons ainsi en partant des exsudats ces liquides ascitiques de pathogénie mixte qui nous paraissent les plus fréquents.

Tels sont les caractères des liquides d'ascite fournis par l'emploi simultané de plusieurs procédés d'exploration. Évidemment ils ne sauraient prendre le pas sur l'examen clinique qui seul permet tout d'abord d'orienter le diagnostic. Ils ne font que le compléter et le préciser.

L'existence d'une contradiction entre le diagnostic clinique et les données de l'examen du liquide d'ascite devra inciter le médecin à scruter plus à fond son malade et à dépister une particularité qui aura tout d'abord échappé à son investigation. Nous pensons donc que l'examen du liquide d'ascite ne mérite pas l'abandon où on le laisse trop souvent.

A notre avis cet abandon tient à deux causes : d'une part à ce qu'on a toujours cherché à opposer d'une manière absolument tranchée les transsudats aux exsudats ; d'autre part, à ce que chaque auteur n'a jamais étudié pour son propre compte qu'un seul caractère des liquides d'ascite auquel il a voulu attacher une signification pathognomonique. Or, il est bien certain que le facteur mécanique et le facteur inflammatoire n'agissent pas toujours isolément et à l'exclusion l'un de l'autre. Ils sont fort souvent présents simultanément, l'un étant seulement prédominant dans le déterminisme de l'ascite. L'emploi d'un seul procédé d'examen expose à ne mettre en valeur que l'un ou l'autre. Le cyto-diagnostic pèche par excès de sensibilité en décelant les moindres processus inflammatoires dans des liquides qui sont avant tout des transsudats. Le dosage de l'albumine totale pèche par défaut de sensibilité, certaines actions inflammatoires étant trop faibles pour élever notablement le taux de l'albumine dans un transsudat de 15 ou 20 litres.

L'emploi concomitant de plusieurs procédés d'examen permet de déceler l'existence, entre les transsudats et les exsudats, d'épanchements de pathogénie mixte dont nous avons, dans ce travail, signalé la fréquence.

Nous pouvons, croyons-nous, établir les règles suivantes :

1° Pour affirmer l'existence d'un exsudat péritonéal, il faut constater une albuminose d'au moins 40 grammes, et ce caractère suffit.

L'étude cytologique de ces exsudats permet de distinguer le cancer du péritoine de la péritonite tuberculeuse.

2° Par contre, un liquide de transsudat pur doit avoir les trois caractères suivants :

Liquide sans fibrine ;

Albuminose au-dessous de 12 grammes par litre ;

Cytologie : *placards endothéliaux.*

Ce type de liquides n'est guère représenté ici que par les ascites d'hypertension portale, dont l'ascite des cirrhoses constitue le type le plus fréquent. Aucune cause d'hydropisie s'exerçant sur l'ensemble de l'organisme et créant l'anasarque ne semble capable, à elle seule, d'engendrer des transsudats péritonéaux cliniquement décelables.

3° Entre ces deux types se groupent les liquides de pathogénie mixte, mi-transsudats, mi-exsudats, dont les caractères sont les suivants : ou bien tous les éléments de la formule participent à la fois du transsudat et de l'exsudat (cytologie mélangée, fibrine abondante, albuminose de 15 à 35 grammes); ou bien un seul élément trahit l'inflammation et il est fourni le plus souvent par l'établissement de la formule cytologique qui montre un afflux de leucocytes.

Dans cette classe se rangent :

a. Toutes les ascites des anasarques, c'est-à-dire en pratique les ascites des asystoliques.

b. Toutes les ascites cirrhotiques compliquées : infection à pyogènes avec polynucléose; périhépatite légère avec lymphocytose seule, coïncidant avec une albuminose basse; périhépatite et périsplénite intenses avec formule mixte plus nette qui doit, pensons-nous, faire penser à la syphilis.

Par contre, nous croyons que la tuberculose intervient moins souvent qu'on l'a dit parfois dans la production de ces anomalies des liquides cirrhotiques.

c. Enfin certaines ascites développées au voisinage d'abcès abdominaux.

Si nous voulions schématiser davantage, nous dirions que le dosage de l'albumine classe d'abord les épanchements d'une façon tranchée, en indiquant quel est le processus dominant : une albuminose au-dessous de 12 grammes signifie la prédominance de l'action mécanique; à partir de 40 grammes et au-dessus la nature inflammatoire de l'exsudat est certaine; de 16 à 35 grammes il s'agit à coup sûr d'une ascite d'origine mixte (asystolie, syphilis). Sur ce classement ainsi opéré, le cytodiagnostic et l'étude de la fibrine permettent de préciser davantage l'étiologie et l'état anatomique en cause.

AZOTÉMIE

1. **Études des échanges urinaires et particulièrement de l'excrétion uréique dans un cas d'albuminurie orthostatique.** En coll. avec M. le Prof. F. Widal et M. André Weill. — *Journal d'Urologie*, 1912, p. 27.

Chez un jeune homme atteint depuis 6 ans d'une albuminurie nettement orthostatique, consécutive à une scarlatine, mais ne présentant aucun trouble de la santé générale, nous avons cherché s'il existait quelque signe d'insuffisance rénale, si minime fût-il.

L'étude du bilan des chlorures, le dosage répété de l'urée du sang, l'épreuve du bleu de méthylène ne nous ont rien montré d'anormal, que le sujet fût debout ou couché. Le seul mode d'exploration qui nous ait révélé un indice d'insuffisance rénale est la recherche du coefficient d'Ambard.

Le sujet étant couché et ne présentant pas d'albuminurie, le coefficient était toujours normal (0,084 à 0,087). Dans la station debout, les urines étant albumineuses le coefficient d'Ambard s'élevait et atteignait un chiffre anormal (0,12 à 0,216).

Après un traitement diététique sévère, l'albuminurie disparut; à ce moment le coefficient d'Ambard demeura normal tant dans la position horizontale que dans la station debout.

Chez cet albuminurique orthostatique le trouble fonctionnel rénal était encore trop minime pour donner naissance à des symptômes cliniques ou pour être décelé par les procédés habituels. Seule une méthode extrêmement sensible, comme celle de M. Ambard, nous a permis de le dépister. Cela témoigne des services qu'elle peut rendre pour le diagnostic de l'insuffisance larvée de la perméabilité du rein pour l'urée.

2. **L'azotémie préictérique.** Réunion médico-chirurgicale de la Ve armée, 16 septembre 1916, *Presse Médicale*, 1916, n° 64, p. 521.

Dans un cas d'ictère grave infectieux, qui était en réalité une spirochétose ictérigène typique, le Prof. Widal et M. Abrami ont, en 1908, signalé l'existence d'une azotémie élevée. Depuis lors, les travaux publiés ont été unanimes à reconnaître que l'azotémie est un phénomène constant au cours des ictères spirochétosiques bénins ou graves.

Chez un homme atteint d'embarras gastrique fébrile, banal en apparence, observé dans un hôpital de l'armée, le dosage de l'urée du sérum sanguin nous a donné le chiffre de 1 gr. 02. Il n'existait pourtant chez cet homme qu'une très légère albuminurie, sans aucun signe de néphrite véritable. Trois jours plus tard, un ictère apparaissait et la maladie évolua sous l'aspect d'un ictère infectieux bénin. Un deuxième dosage de l'urée, pratiqué en pleine période ictérique donna 1 gr. 05, et un troisième, après la chute de la température et l'apparition de la crise polyurique, seulement 0 gr. 40.

L'azotémie, avons-nous dit, est un symptôme constant au cours des spirochétoses ictérigènes. Nous l'avons observée également dans une série d'ictères infectieux bénins qui étaient peut-être de nature spirochétosique, mais où la preuve de cette étiologie n'a pu être établie. Par contre nous avons noté qu'elle fait défaut dans toute une série d'états infectieux non compliqués de néphrite et n'aboutissant pas ultérieurement à une détermination hépatique.

Il y a donc lieu de se demander, en face d'un état infectieux au début, ne se compliquant pas d'emblée de symptômes urinaires très nets, mais où l'on constate de l'azotémie, si celle-ci ne permet pas de présager l'apparition prochaine d'un ictère. L'*azotémie préictérique* peut être le symptôme révélateur précoce de l'atteinte hépatique, avant l'apparition des pigments biliaires dans l'urine et la teinte caractéristique des téguments.

Des cas semblables ont été ultérieurement signalés par M. le Prof. Merklen.

3. **Les ulcérations urémiques de l'estomac et de l'intestin. Leur rapport avec l'azotémie.** Communication au congrès franco-polonais de Varsovie, 15 septembre 1921. Rapports, p. 113.

4. **Les ulcérations gastro-intestinales urémiques. Leur rapport avec l'azotémie.** En coll. avec M. R. PIEDELIÈVRE. — *Gazette des Hôpitaux*, 1921, n° 90, p. 1437.

5. **Ulcération intestinale chez un pneumonique azotémique.** En coll. avec M. Jean LÉVESQUE. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1922, p. 877.

6. **L'urémie gastro-intestinale.** — *La Médecine*, 1922, n° 6, p. 467.

La rétention de l'azote dans l'organisme des sujets atteints de néphrite ne se traduit pas seulement par des troubles fonctionnels. Elle peut s'accompagner de lésions organiques dont les plus caractéristiques sont, ainsi que l'ont établi Widal et ses collaborateurs, la péricardite brightique et la rétinite albuminurique. A ces deux témoins anatomiques de l'azotémie, il faut, pensons-nous, en ajouter un troisième, beaucoup plus rare, il est vrai : ce sont les ulcérations urémiques de l'estomac et de l'intestin. Si ces ulcérations peuvent en effet se montrer chez des brightiques exempts de chlorurémie, d'hypertension artérielle ou d'asystolie, elles semblent bien ne se produire jamais que chez les azotémiques.

A vrai dire, il n'existe à notre connaissance que 4 cas d'ulcérations intestinales urémiques où le dosage de l'urée dans le sang ait été pratiqué; mais dans ces 4 cas, ce dosage a donné des chiffres anormalement élevés. Les 3 premiers cas ont été signalés par Widal et Faure-Beaulieu, par André Weill et par Ch. Richet fils. Nous-même avons observé un jeune homme de 19 ans qui, consécutivement à une rétro-dilatation avec infection ascendante des voies urinaires secondaire à un rétrécissement de l'urètre, présenta un syndrome d'azotémie pure sans chlorurémie, ni hypertension artérielle; au moment où le taux de l'urée sanguine atteignait 3 gr. 04 p. 1000, il fut pris d'hémorragies intestinales et succomba le lendemain. Nous trouvâmes à l'autopsie une ulcération du cæcum.

D'autre part, nous avons constaté avec M. Jean Lévesque, à l'autopsie d'un pneumonique atteint en même temps de néphrite aiguë avec anurie,

azotémie à 3 gr. 85, diarrhée profuse et hypothermie, une ulcération siègeant à la fin de l'iléon, qui par sa situation et son aspect histo-pathologique nous a paru pouvoir être interprétée comme une ulcération urémique.

Ces 5 observations ne peuvent évidemment suffire à démontrer les relations qui existent entre l'azotémie et les ulcérations gastro-intestinales urémiques; mais l'étude des publications consacrées à ces lésions du tube digestif laissent peu de doute sur l'existence de ces relations.

Les faits cliniques rapportés avec quelque détail, soit à une époque antérieure aux conceptions actuelles sur l'insuffisance rénale, soit plus récemment par des médecins qui ont omis ou qui ont été empêchés de doser l'urée sanguine sont d'une lecture éminemment suggestive. Presque tous concernent à n'en pas douter des sujets atteints de grande azotémie, dont la preuve est fournie soit par la netteté du syndrome décrit, soit par l'existence, au milieu d'un tableau morbide plus confus, d'un symptôme isolé, mais pathognomonique.

Les ulcérations urémiques de l'intestin et de l'estomac sont des accidents tardifs témoignant d'un degré avancé d'intoxication de l'organisme. On a pu les observer au cours des néphrites urinaires qui aboutissent toujours à l'azotémie, et au cours de certaines néphrites aiguës médicales. Mais la grande majorité des cas concerne des sujets atteints de néphrite atrophique lente, parfois hypertendus, mais ayant conservé un myocarde suffisant. Chez de tels sujets l'apparition des ulcérations gastro-intestinales est précédée par toute une série de symptômes évoluant depuis plusieurs semaines ou même depuis plusieurs mois et dont l'ensemble constitue l'urémie lente de Frerichs ou l'urémie digestive de Treitz. Or, le Prof. Widal a démontré que l'urémie digestive est en rapport avec l'azotémie.

Ces symptômes consistent en inappétence, stomatite érythémato-pultacée ou ulcéreuse, vomissements, diarrhée auxquels s'adjoignent l'asthénie, la torpeur progressive, l'anémie et l'amaigrissement. Ces symptômes peuvent simuler un cancer de l'estomac ou de l'intestin, d'autant plus qu'il y a souvent anachlorhydrie et que les hématémèses ou les hémorragies intestinales en rapport avec les ulcérations urémiques peuvent plaider en faveur d'un néoplasme.

Dans les observations d'ulcérations gastro-intestinales urémiques, on trouve souvent notés, comme symptômes concomitants, la péricardite, la

rétinite albuminurique, le myosis, l'hypothermie, qui sont des manifestations bien connues de l'azotémie.

Quelle est la pathogénie de ces ulcérations? Sans nous arrêter à l'opinion de Cade et Thévenot qui incriminent l'infection et de Mouisset qui invoque l'intervention de lésions artérielles, il nous a paru que l'opinion déjà ancienne de Lancereaux et de Germain Sée, accusant l'élimination vicariante par la muqueuse digestive des déchets azotés retenus dans l'organisme, mérite d'être retenue.

Aprés que Rayer eut établi qu'il existe une sorte de solidarité fonctionnelle entre le rein et l'intestin, Claude Bernard et Barreswill démontrérent que chez les animaux néphrectomisés l'urée est éliminée par la muqueuse gastrique et se transforme en carbonate d'ammoniaque à la surface de cette muqueuse. Treitz, puis von Noorden et Ritter démontrérent le même phénomène pour l'intestin. L'élimination vicariante de l'urée se fait d'ailleurs par l'ensemble des glandes du tube digestif : Debove et Dreyfous, Barié, Renon l'ont constatée pour les glandes salivaires.

Il semble qu'avant d'aboutir à des ulcérations cette élimination azotée provoque des lésions glandulaires et interstitielles, histologiquement appréciables et que Pilliet a relevées dans la dyspepsie rénale et urinaire.

Faut-il, comme Lancereaux et Germain Sée, admettre que c'est l'élimination de l'urée elle-même par les glandes digestives qui entraîne la constitution de lésions de l'estomac et de l'intestin ou faut-il incriminer d'autres déchets azotés? Bien que l'urée ne soit pas en général considérée comme toxique, il faut bien reconnaître que, chez les azotémiques, l'urée représente au point de vue quantitatif la plus importante des substances azotées retenues, et que c'est évidemment elle qui s'offre en plus grande masse à l'élimination par les glandes digestives. La molécule uréique semble faite spécialement pour la sécrétion rénale. Nul doute qu'elle ne rencontre pas les mêmes facilités de passage à travers les glandes gastriques et intestinales qui, contraintes à cette élimination anormale, souffrent du surmenage qui leur est imposé. En dehors de cette nocivité spéciale née d'un défaut d'adaptation de certains épithéliums sécréteurs à la molécule d'urée, il est permis de dire que cette substance possède une toxicité réelle qui se fait sentir sur l'ensemble de l'économie et qui peut s'exercer aussi localement sur certaines cellules de l'organisme,

ainsi que l'ont démontré certaines expériences, notamment celles du Prof. Gouget, du Prof. Achard et de ses collaborateurs Loeper et Paisseau.

Ajoutons que l'hypertension artérielle peut-être et les altérations du sang communes chez les azotémiques certainement favorisent, chez les sujets atteints d'ulcérations urémiques de l'intestin ou de l'estomac, la production des hémorragies.

7. **Azotémie au cours d'une fièvre typhoïde. Action hypothermisante de la rétention azotée.** En coll. avec M. Étienne Bernard. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1924, p. 1018.

8. **L'hypothermie des azotémiques.** — *La Pratique médicale française*, 1924, p. 919.

9. **Remarque sur l'évolution de la courbe thermique dans quatre cas d'infections streptococciques. Action de la rétention azotée sur la fièvre.** En coll. avec MM. Étienne Bernard et Paul Roux. — *Gazette des Hôpitaux*, 1924, n° 99, p. 1633.

C'est un fait de notoriété courante et consigné dans tous les livres classiques que les urémiques succombent fréquemment dans l'hypothermie. Des abaissements de la température centrale à 35°, 34° ne sont pas rares et on a pu la voir descendre, dans certains cas, entre 30° et 31° pendant les dernières heures de l'existence (Bourneville, Netter, Merklen). A une époque où la physiologie pathologique des néphrites était encore très incertaine et où le mot urémie désignait avec avantage, parce qu'il était suffisamment vague, l'ensemble des troubles attribuables à l'insuffisance rénale, le terme d'hypothermie urémique convenait parfaitement. Il doit actuellement céder le pas à une appellation plus précise. Un symptôme aussi nettement caractérisé doit pouvoir être classé dans un des grands syndromes que Widal a fait émerger du chaos de l'urémie. Il en est bien ainsi : nous avons pu, dans une série de recherches cliniques, apporter la démonstration que l'hypothermie ne se montre que chez les sujets présentant une azotémie élevée. Déjà la lecture des travaux anciens consacrés à l'hypothermie des urémiques permettait de soupçonner qu'il doit bien en être ainsi. Il suffit pour s'en convaincre de confronter avec ces observations anciennes le tableau de l'azotémie si magistralement tracé en 1905 par Widal et Javal.

Les faits relatés successivement, à partir de 1865, par Kien, par Roberts, par Hirtz, par Hutchinson, par Bourneville, par Béhier et Liouville, par Hanot, ont permis assez rapidement d'établir chez quelles catégories d'urémiques l'hypothermie se rencontre le plus volontiers : en 1880, Mac Bride (de New-York) écrivait que l'abaissement de la température survient dans les affections rénales consécutives aux maladies des voies urinaires; dans l'urémie se développant chez les gens âgés, particulièrement dans celle qui marque la terminaison des néphrites très anciennes et qui s'accompagne de vomissements, de diarrhée et d'hémorragies; dans l'urémie liée à la cachexie cancéreuse et au marasme. La même année Hutinel, dans sa thèse d'agrégation. « Des températures basses centrales », reconnaissait que l'hypothermie est propre à la période ultime des néphrites interstitielles chroniques et plus encore des néphrites survenant comme conséquence d'un obstacle à l'émission de l'urine, cancer de l'utérus, maladie des voies urinaires. Nous savons aujourd'hui que l'urémie évoluant dans les circonstances indiquées par ces auteurs n'est autre chose que de l'azotémie.

Certains cliniciens, plus hardis encore dans leurs inductions, avaient émis d'intéressantes hypothèses sur la cause intime de l'hypothermie liée à l'insuffisance rénale. Bilroth, frappé de voir, dans un cas de pyélonéphrite purulente, la température s'abaisser peu avant la terminaison fatale, avait soupçonné l'intervention de l'azote retenu dans l'économie et incriminé l'action du carbonate d'ammoniaque, Bourneville et Charcot avaient noté que, dans l'urémie chronique, la courbe thermométrique suit parfois régulièrement les oscillations de la sécrétion urinaire, s'abaissant quand les urines diminuent, et se relevant quand elles augmentent, comme si l'élimination des déchets de combustion, meilleure à certains moments, ranimait pour un temps la nutrition languissante.

Une observation publiée en 1880 par Debove et Dreyfous est particulièrement suggestive : chez une femme atteinte de cancer utérin avec anurie intermittente, ces auteurs avaient pratiqué le dosage de l'urée sanguine : ils avaient vu que l'ascension de cette substance à un taux élevé dans le plasma se produisant pendant les périodes d'oligurie extrême ou d'anurie coïncidait régulièrement avec une chute de la température. Celle-ci se relevait dès que la diurèse se rétablissait et que le taux de l'urée sanguine subissait un abaissement. Ajoutons enfin que Gréhant et

Quinquaud avaient signalé l'hypothermie parmi les manifestations graves produites par injections de fortes doses d'urée aux animaux.

Mais il ne s'agissait là que d'observations éparses et les cliniciens n'arrivaient pas à saisir pourquoi l'hypothermie évidente chez certains urémiques faisait constamment défaut chez d'autres. Depuis que les travaux du Prof. Widal nous ont appris à distinguer dans le tableau de l'urémie des symptômes dus les uns à la rétention chlorurée, les uns à la rétention azotée, les autres à l'hypertension artérielle, nous ne sommes plus étonnés de la diversité des troubles présentés chez les urémiques et nous concevons très bien pourquoi tel ou tel signe peut être présent ou faire défaut.

C'est en procédant suivant la méthode de Widal, c'est-à-dire en superposant étroitement les symptômes cliniques aux troubles de la fonction rénale présentés par les malades, que nous avons pu établir sans aucune difficulté la subordination de l'hypothermie à la rétention azotée. En 1921, le hasard a conduit dans notre service de l'hôpital Andral un jeune homme de 19 ans atteint de rétrodilatation des voies urinaires consécutive à un rétrécissement probablement congénital de l'urètre. Quand nous avons eu l'occasion de l'observer, avec M. Piédelièvre, la destruction de son parenchyme rénal était presque complète et il n'émettait plus qu'une petite quantité d'une urine boueuse et sanglante. L'inappétence était absolue, la faiblesse extrême; enfin survint une diarrhée profuse. En quatre jours l'urée sanguine monta de 1 gr. 16 à 3 gr. 04 ; en même temps la température centrale descendit graduellement de 37°,2 à 35°,8. C'est alors que se montrèrent des hémorragies intestinales et le malade succomba le lendemain matin avec une température rectale de 35°,2 mesurée quelques heures avant la mort. Ce jeune homme n'avait présenté ni chlorurémie, ni hypertension artérielle. C'était un azotémique pur et il était légitime de rattacher l'hypothermie à l'azotémie qui, d'autre part, était seule responsable de la dépression nerveuse, des troubles digestifs et même d'une ulcération intestinale, cause de l'hémorragie terminale et reconnue à l'autopsie.

Depuis lors les constatations analogues ne nous ont pas fait défaut. Tandis que nous n'avons jamais eu l'occasion de noter l'hypothermie chez les brightiques atteints simplement de chlorurémie ou d'hypertension artérielle sans azotémie ou avec une rétention uréique minime, nous sommes en possession d'un nombre respectable de faits où un abais-

sement notable de la température a coïncidé avec une ascension de l'urée sanguine à un taux élevé. Bien plus, il nous est arrivé à plusieurs reprises, en présence de certains états morbides complexes, de conclure d'une chute de la température à l'existence d'une azotémie que confirmait immédiatement l'analyse chimique du sang.

. Comme l'avaient bien vu les anciens cliniciens, l'hypothermie survient volontiers à la période terminale des néphrites chroniques, lorsque prédominent la torpeur, la cachexie, l'angoisse, l'anémie, les troubles gastro-intestinaux, tous phénomènes qui rentrent dans le syndrome azotémique de Widal et Javal. P. Merklen et Minvielle ont constaté peu avant la mort une température rectale de 35°,2 chez une femme qui, en plus du tableau clinique que nous venons d'indiquer, avait présenté les symptômes d'une péricardite, autre témoin fidèle de l'azotémie. La veille de la mort le taux de l'urée sanguine atteignit chez cette femme 6 gr. 79 pour 1000. L'autopsie révéla l'existence d'une sclérose atrophique des reins extrêmement accentuée. Dans une observation assez analogue de de Massary et Chatelain, avec présence d'une péricardite brightique, la température descendit à 35°,8, pour une azotémie de 6 gr. 40.

Le rôle de la rétention azotée dans la genèse de l'hypothermie apparaît plus nettement encore au cours de certaines néphrites aiguës engendrant uniquement de la rétention uréique et se traduisant par un syndrome azotémique pur.

Nous avons insisté sur l'importante de ce symptôme chez un jeune homme que nous avons vu avec P.-N. Deschamps et Étienne Bernard mourir rapidement de grande azotémie et chez qui la température descendit à 35°,5. L'hypothermie est d'une fréquence extrême au cours du syndrome azotémique pur qu'engendrent les néphrites suraiguës par intoxication mercurielle. Dans des observations récentes de Prosper Merklen et Kudelski et d'Achard, où cette azotémie progressive s'est terminée par la mort, l'abaissement progressif de la température a été un des signes observés. Par contre, dans les cas favorables, la température, demeurée basse aussi longtemps que le taux de l'urée sanguine reste fort, se relève lorsque la perméabilité rénale se rétablit et lorsque l'urée du sang tend à retomber à la normale. C'est ainsi que, chez un jeune sujet atteint de néphrite suraiguë à la suite d'une intoxication accidentelle par l'oxycyanure de mercure, et chez qui l'urée du plasma monta jusqu'à

7 gr. 29 pour 1000, nous avons vu la température, demeurée tout d'abord entre 36°,6 et 36°,8, s'élever et se maintenir entre 37°,2 et 37°,8 dès que la courbe de l'urée sanguine commença à fléchir et que les troubles morbides s'atténuèrent pour disparaître finalement. Parmi les symptômes accusés par ce malade à la période d'acmé de l'azotémie, il faut noter une sensation presque continuelle de froid intense, phénomène que l'on trouve d'ailleurs noté dans d'autres observations ayant trait à de grandes azotémies. Une relation identique entre la courbe de l'urée sanguine et celle de la température existe dans un cas de néphrite aiguë scarlatineuse rapporté par P. Merklen, Hirschberg et Turpin. Ici la température, d'abord à 37°, tant que l'azotémie resta modérée, tomba subitement à 35° pour une azotémie de 2 grammes; elle revint progressivement à 37°, en même temps que le chiffre de l'urée sanguine diminuait lui-même graduellement. Nous avons constaté récemment, avec Étienne Bernard, un fait analogue dans un cas de néphrite suraiguë avec anurie passagère, consécutive à une injection de novarsénobenzol et terminée par la guérison.

Ajoutons que, dans une série d'expériences instituées suivant nos conseils, Mozer a pu, au moyen d'injections d'urée pratiquées chez des lapins, faire monter et descendre à volonté dans de larges mesures le taux de l'urée sanguine et a constaté un fléchissement accentué de la température centrale coïncidant avec chaque élévation de ce taux. La température, par contre, redevenait normale avec la cessation de l'azotémie.

L'hypothermie qui survient au cours des néphrites est donc toujours fonction d'azotémie; mais il ne faut pas croire que tous les azotémiques présentent de l'hypothermie, même lorsqu'ils succombent avec un chiffre considérable d'urée dans leur plasma sanguin. Il n'y a même pas un parallélisme étroit entre l'intensité de l'hypothermie et le chiffre de l'urée sanguine. C'est ainsi que chez notre sujet intoxiqué par l'oxycyanure de mercure la température se maintenait à 36°,6 pour une azotémie de 7 gr. 25, tandis que dans la néphrite scarlatineuse de Merklen et Minvielle le thermomètre est tombé à 35° pour une azotémie de 2 grammes.

Ces constatations, en apparence paradoxales, ne sont pas faites pour surprendre le clinicien habitué à voir des organismes différents réagir de façons différentes en présence des mêmes infections ou des mêmes intoxications.

L'abaissement de la température chez les azotémiques est probablement dû à une action des déchets azotés retenus sur les centres thermo-régulateurs. Peut-être chez certains sujets ces centres sont-ils particulièrement sensibles. Peut-être aussi l'influence hypothermisante de l'urée se heurte-t-elle parfois à des facteurs agissant dans un sens opposé et tendant de leur côté à provoquer une élévation de la température.

Cette dernière éventualité n'appartient pas uniquement au domaine de l'hypothèse. Il existe toute une catégorie de faits où ces facteurs hyperthermisants excitent bien réellement, mais sont annihilés par l'apparition de l'azotémie.

Le fait apparaît des plus manifestes dans certaines maladies infectieuses fébriles au cours desquelles l'apparition d'une néphrite avec rétention uréique entraîne un retour de la température à la normale ou même au-dessous de la normale. Les observations en sont maintenant suffisamment nombreuses et significatives pour qu'aucun doute sur ce point soit désormais permis. Elles sont particulièrement intéressantes parce que l'influence hypothermisante de la rétention azotée y apparaît comme amplifiée et saute immédiatement aux yeux de l'observateur.

Nous avons dit déjà que Bilroth avait invoqué l'accumulation du carbonate d'ammoniaque dans l'économie pour expliquer la chute de la température chez un de ses malades atteints de pyélonéphrite purulente. Depuis lors l'absence paradoxale de fièvre et même l'hypothermie ont été maintes fois constatées par les urologues chez des sujets atteints de larges suppurations rénales, et l'on a un moment attribué ce phénomène à une virulence spéciale du colibacille. Il n'en est rien, et c'est bien, comme l'avait pressenti Bilroth, l'insuffisance rénale qu'il faut incriminer en pareille circonstance. Le jeune malade dont nous avons publié l'histoire, avec M. Piédelièvre, et qui succomba azotémique et hypothermique, présenta à l'autopsie deux reins transformés en poches purulentes. Récemment encore, nous avons observé avec M. Étienne Bernard, dans notre service de l'hôpital Bichat, un prostatique de 70 ans atteint de rétention d'urine avec infection ascendante du bassinet et du rein, chez qui la température se maintenait entre 39° et 40° tant que l'urée sanguine resta entre 0 gr. 90 et 1 gr., puis descendit graduellement au-dessous de 37° tandis que l'azotémie progressait. Quelques minutes avant la mort, le dosage de l'urée du sérum donna 3 gr. 95 et la température rectale était à 35°,3.

Ce n'est pas seulement chez les urinaires chirurgicaux que l'ascension de l'azotémie entraîne de pareilles chutes de température. On les voit survenir également dans toute une série d'infections qui relèvent directement de l'observation médicale. Nous avons attiré l'attention sur ce point pour la première fois, avec M. Jean Lévesque, chez un pneumonique jeune, atteint d'anurie par néphrite suraiguë et qui, le jour où il succomba, présenta une température de 36°, tandis que le chiffre de l'urée du sang atteignait 3 gr. 83. Mozer a signalé, dans son travail, deux autres cas mortels de broncho-pneumonie et de pneumonie suivis dans notre service dans lesquels l'existence d'une azotémie élevée explique l'absence complète de fièvre à la période terminale de la maladie. Dans tous ces cas la présence de lésions pulmonaires inflammatoires étendues a été mise bors de doute par l'autopsie.

Chez deux malades observées à l'hôpital Bichat avec M. Étienne Bernard, c'est un abaissement inopiné de la température ne coïncidant pas, bien au contraire, avec une amélioration de l'état général, qui nous a poussé à pratiquer le dosage de l'urée sanguine et nous a permis de découvrir l'existence d'une azotémie élevée. Il s'est agi ici de deux cas de septicémie mortelle à streptocoque, consécutive chez une malade à un érysipèle serpigineux, chez l'autre à une angiocholécystite calculeuse. Chez l'érysipélateuse, une chute brusque de la température de 39° à 37°,5 coïncida avec la constatation de 2 gr. 49 d'urée sanguine; le même jour, l'hémoculture décelait dans la circulation la présence de streptocoques. La deuxième malade présentait un ictère fébrile tout récent, développé après une crise de colique hépatique; la température ayant rapidement descendu entre 36° et 37°, au milieu de symptômes d'adynamie, l'urée sanguine fut trouvée à 4 gr. 21. Le jour de la mort la température était à 35°,2 et l'urée sanguine à 5 gr. 39. La bile de la vésicule et des canaux biliaires dilatés, recueillie à l'autopsie, était une culture massive de streptocoques. Une autre affection streptococcique fébrile peut également conduire à la mort dans l'apyrexie et même dans l'hypothermie provoquée par la rétention azotée : c'est l'endocardite maligne. Il suffit de lire, pour s'en convaincre, une observation de Caussade et Foucart, dans laquelle une azotémie de 4 gr. 80 entraîna la disparition de la fièvre. Une constatation analogue a été faite par Jouve-Balmelle dans certaines fièvres typhoïdes ataxo-dynamiques.

On peut se demander enfin si la chute de la température qui survient

au cours de certaines spirochétoses ictérigènes et qui précède de quelques jours la terminaison fatale n'est pas due à l'azotémie qui est constante en pareil cas et qui va en croissant pour atteindre finalement des chiffres considérables.

Dans les maladies infectieuses qui aboutissent finalement à la guérison malgré la complication rénale, le retour de la fièvre, après une période d'apyrexie temporaire, peut être l'indice d'une diminution de l'azotémie et d'une amélioration de la fonction rénale. Chez une femme

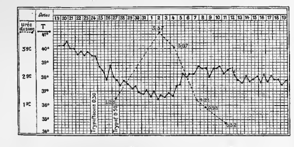


Fig. 10. — Azotémie au cours d'une fièvre typhoïde.
Évolution de la courbe thermique et de la courbe de l'urée sanguine.

atteinte de fièvre typhoïde grave dont nous avons récemment publié l'histoire, avec M. Étienne Bernard, l'apparition d'une azotémie croissante amena un abaissement progressif de la courbe thermique de 40° à 36°,4 : au moment où cette courbe toucha à son point le plus bas, le taux de l'urée sanguine atteignit son chiffre le plus haut, 3 gr. 37. Puis, en même temps que l'azotémie diminuait pour disparaître finalement et faire place à un chiffre d'urée normal, 0 gr. 38, la température se relevait graduellement pour revenir aux environs de 39°, s'y maintenir en plateau pendant quelques jours, puis retomber en lysis jusqu'à l'apyrexie définitive. Une observation analogue, dans laquelle le taux de l'urée sanguine atteignit 5 gr. 38, a été publiée en 1914 par Achard, Leblanc et Rouillard. Les évolutions inverses de la courbe thermique et de la courbe de l'urée sanguine constatées chez ces deux typhiques sont somme toute semblables à

celles que nous avons signalées plus haut dans certaines néphrites aiguës apyrétiques avec azotémie, évoluant vers la guérison. Seulement, au cours de la dotbiénentérie, en raison de l'état fébrile, la descente et la montée de la température ont pris naturellement une amplitude exagérée et le phénomène s'est montré avec plus d'évidence.

Nous tenons à insister tout particulièrement sur cette reprise de la fièvre accompagnant la rétrocession, puis la disparition de l'azotémie. Elle constitue une véritable contre-épreuve de l'action hypothermisante de la rétention azotée et, à ce titre, elle a la valeur d'une véritable expérience.

Quelle substance ou quel groupe de substances, parmi les déchets azotés retenus en cas d'imperméabilité rénale, doit-on rendre responsable des abaissements de la température constatés chez les azotémiques ? C'est renouveler là la question qui se pose lorsque l'on envisage en bloc le syndrome de rétention azotée et qui, malgré toutes les recherches entreprises, n'a encore reçu aucune réponse. Le fait que l'on obtient facilement l'hypothermie chez les animaux en leur injectant de fortes doses d'urée n'est pas un argument décisif en faveur d'une action hypothermisante élective de ce corps. Les expériences de Mozer, faites sous notre direction, ont montré en effet que lorsqu'on provoque de cette façon une élévation du taux de l'urée sanguine, on fait monter en même temps le taux d'autres éléments, acide urique, créatinine, ammoniaque, acides animés, quoique dans une proportion moindre que celui de l'urée elle-même.

L'hypothermie, décrite depuis un demi-siècle dans le tableau de l'urémie doit donc être rattachée au syndrome azotémique et en constitue un élément caractéristique. Elle est très souvent le témoin des grandes azotémies terminales des néphrites chroniques ou des grandes azotémies guérissables ou non des néphrites aiguës. Son intérêt s'accroît quand elle devient l'indice révélateur d'une rétention azotée importante survenant au cours d'une infection alors que les symptômes d'une lésion rénale sont masqués plus ou moins par les manifestations de l'infection elle-même. Si l'abaissement thermique apparaissant en pareille circonstance pouvait jadis faire soupçonner l'intervention d'une atteinte de la fonction rénale, nous possédons aujourd'hui, avec le dosage de l'urée sanguine, une méthode infaillible, non seulement pour la mettre en lumière, mais encore pour en mesurer l'étendue.

Dès à présent, l'azote excrémentitiel semble pouvoir être rangé parmi les substances capables d'agir sur les centres thermo-régulateurs et de provoquer l'abaissement de la température du corps.

10. **Formes cliniques de l'azotémie dans les néphrites.** — *La Pratique médicale française*, 1921, n° 1, p. 589.

11. **Azotémie mortelle avec intégrité anatomique des reins.** En coll. avec M. Étienne Bernard. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1924, p. 831.

12. **Néphrite suraiguë mercurielle avec ascension de l'urée du sang à 7 gr. 29. Guérison.** En coll. avec M. Étienne Bernard. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1924, p. 1008.

Dans une étude d'ensemble consacrée à la symptomatologie de l'azotémie dans les néphrites, nous avons fait ressortir l'allure particulière que prend le syndrome de rétention azotée au cours de certaines néphrites suraiguës avec anurie. Au cours de cette catégorie de néphrites le phénomène frappant est souvent la tolérance prolongée que présente l'organisme vis-à-vis de l'accumulation des déchets azotés dans les humeurs, tolérance qui rappelle celle qui est classique dans l'anurie calculeuse. C'est seulement quand le chiffre de l'urée sanguine atteint plusieurs grammes, 5 grammes, 6 grammes et quelquefois plus, que les symptômes graves d'azotémie commencent à se montrer. Dès lors ils évoluent rapidement; mais la mort ne survient souvent que 5 ou 6 jours après le début de ces symptômes; à ce moment le taux de l'urée sanguine peut être devenu énorme : il était de 12 grammes pour 1000 dans un cas d'anurie mercurielle signalé par Mouriquand, Florence et Mazel. Alors même que le chiffre de l'urée sanguine a dépassé 6 grammes et même 7 grammes et que certains symptômes azotémiques, somnolence, vomissement, tendance à l'hypothermie, irrégularités respiratoires ont déjà fait leur apparition, une crise polyurique peut se déclencher et la guérison totale survenir.

Quant à l'azotémie lentement progressive des néphrites chroniques, sa symptomatologie répond à la description aujourd'hui classique qu'en ont donnée le Prof. Widal et M. Javal. Au cours de ces néphrites chroniques il peut se produire des poussées transitoires d'azotémie, portant le chiffre de l'urée sanguine à 3 et même 4 grammes par litre et qui sont suscep-

tibles de rétrocéder pendant un temps plus au moins long. Mais nous n'avons personnellement jamais vu s'abaisser un chiffre d'urée atteignant 5 grammes par litre. Il n'est pas exceptionnel qu'au cours des néphrites chroniques la mort survienne au milieu d'un syndrome d'azotémie caractéristique, le chiffre de l'urée sanguine restant entre 3 et 5 grammes. Nous avons toujours pu vérifier l'exactitude des règles posées par le Prof. Widal et M. Javal sur le pronostic des néphrites chroniques fondé sur le dosage de l'urée du sang.

Le dosage de l'urée du sang est parfois le seul moyen de faire le diagnostic d'une néphrite alors que la symptomatologie est anormale et que même l'autopsie ne fournit pas de renseignements décisifs.

Nous en avons, avec MM. P.-N. Deschamps, Étienne Bernard, rapporté un exemple caractéristique.

Un jeune homme de 24 ans, après avoir présenté de la diarrhée pendant 15 jours, présente de vives douleurs abdominales et des vomissements; ces symptômes se poursuivent pendant 5 jours au bout desquels il est transporté à l'hôpital. A ce moment le sujet est plongé dans une torpeur profonde; la langue est sèche et rôtie. La respiration présente avec une netteté parfaite le type de Küssmaul. La température rectale est à 35°,5. Trois cents centimètres cubes d'urine d'aspect normal, très légèrement albumineuse sont recueillis par cathétérisme vésical. Le liquide céphalo-rachidien est normal. Mais le dosage de l'urée du sang donne 5 gr. 30 expliquant les symptômes observés.

Le sujet succombe 24 heures plus tard. Quelques heures avant la mort, le taux de l'urée sanguine avait atteint 6 gr. 46. L'azote total du sérum était par litre de 3 gr. 52; l'azote uréique de 3 gr. 01 et l'azote résiduel de 0 gr. 51; l'acide urique de 0 gr. 204; la créatinine totale de 0 gr. 576.

A l'autopsie nous fûmes surpris de trouver des reins d'aspect absolument normal et l'examen histologique de ces organes ne nous montra aucune lésion différente de celles que fournissent les simples altérations cadavériques des épithéliums tubulaires.

Bien que, dans l'urine, fissent défaut le glucose et l'acétone, le premier diagnostic, en raison du rythme respiratoire de Küssmaul associé à l'hypothermie, avait tendu vers celui de coma diabétique. C'est le dosage de l'urée sanguine qui a révélé la véritable nature de la maladie. D'ailleurs le rythme respiratoire de Küssmaul, classique dans le coma

diabétique, s'observe parfois, bien que rarement, chez les grands azotémiques.

Point particulier, chez ce sujet dont l'azotémie déjà considérable s'accrut encore d'un gramme pour 1000 en 24 heures, et qui d'autre part ne buvait pas, la diurèse resta assez abondante jusqu'à la fin : 600 cc. la veille de la mort, 500 cc. dans la dernière journée de l'existence. Mais la concentration de l'urée dans cette urine ne dépassa pas 12 gr. pour 1000, taux insuffisant pour libérer l'économie des déchets azotés retenus.

Répondant à une question posée par M. Laubry à propos de cette observation, sur la possibilité des azotémies d'origine extra-rénale, nous avons spécifié qu'il n'existait pas à notre connaissance de cas où une telle sorte d'azotémie avait pu être démontrée et que nous n'en avions, après de très nombreuses recherches, jamais constaté un seul exemple. Toute azotémie s'accompagne d'une imperméabilité plus ou moins marquée du rein pour l'urée, que la recherche de la constante d'Ambard et l'abaissement de la concentration maxima de l'urée dans l'urine mettent aisément en lumière.

C'est encore la constatation d'un chiffre d'urée sanguine atteignant 6 gr. 55 pour 1000 qui nous a permis, avec M. Étienne Bernard, de dépister une néphrite mercurielle chez un jeune homme de 22 ans qui ignorait complètement la nature de sa maladie et qui avait été envoyé à l'hôpital avec le diagnostic de diphtérie.

Cette intoxication mercurielle s'était développée, circonstance rare, mais qui mérite d'être connue, à la suite de trois lavages de l'urètre avec une solution d'oxycyanure de mercure. Une anurie de 48 heures avait suivi ces lavages, mais quand nous avons observé ce malade la diurèse s'était rétablie. Néanmoins pendant 3 jours encore nous vîmes l'urée du sang s'élever pour atteindre finalement le chiffre énorme de 7 gr. 29 par litre ; puis l'azotémie régressa et 9 jours plus tard le taux de l'urée sanguine était retombé à 0 gr. 31 par litre.

Nous ne connaissons pas d'autre exemple où la guérison ait pu survenir après la constatation d'un pareil chiffre d'urée dans le sérum sanguin et nous avons pu mettre en lumière dans ce cas avec une netteté particulière le mécanisme grâce auquel l'azotémie continue à croître malgré la reprise de la diurèse. Cet accroissement du taux de l'urée sanguine, survenant alors que la quantité des urines dépasse parfois deux litres par 24 heures, est dû à une diminution considérable du pouvoir de concen-

tration du rein pour l'urée. Il excite de cette façon une véritable dissociation entre l'excrétion aqueuse et l'excrétion uréique.

Il semble que l'organisme mette tout en œuvre pour se débarrasser des déchets azotés en faisant appel à toutes ses réserves d'eau disponibles et au point d'accroître la concentration des humeurs. Chez notre malade, nous avons constaté à deux reprises, avant que la concentration de l'urée dans l'urine atteignît le chiffre de 19 gr. pour 1000, une teneur du plasma sanguin en albumine atteignant 104 grammes pour 1000, ce qui indiquait une notable déshydratation du sang.

Guidés par cette constatation nous avons cherché à favoriser la diurèse aqueuse au moyen d'abondantes injections sous-cutanées de solution glucosée isotonique et aussi d'injections intraveineuses de solution glucosée hypertonique à 30 0/0 qui augmentaient la soif du malade et qui semblent d'ailleurs avoir eu dans des cas semblables des effets encourageants.

Nous avons également insisté dans cette observation sur le mécanisme, grâce auquel, bien que le malade fût resté constamment à la diète hydrique, l'azotémie n'a cessé de croître rapidement. Il est très vraisemblable que l'intoxication mercurielle entraîne une très importante désintégration des protéines de l'organisme, et que ce sont les déchets azotés endogènes provenant de cette désintégration qui, se heurtant à l'obstacle rénal, s'accumulent dans les humeurs. Le poids de notre sujet s'est abaissé de 9 kilogrammes pendant sa maladie, ce qui témoigne de larges destructions tissulaires.

M. le Prof. Widal a d'ailleurs insisté sur l'origine endogène de l'azotémie rapidement progressive que l'on observe souvent à la période terminale des néphrites chroniques chez les sujets qui ne prennent plus aucune alimentation.

C'est grâce à un processus analogue, mais dans lequel, à notre avis, l'action du mercure sur l'ensemble de l'économie a dû jouer le rôle principal que, chez notre malade, la proportion de l'urée sanguine a pu atteindre un niveau si élevé. Ajoutons enfin qu'au moment où ce niveau a été atteint nous avons observé l'apparition de quelques symptômes inquiétants : torpeur, irrégularités respiratoires, tendance à l'hypothermie; mais ces symptômes ont été fugitifs et se sont évanouis dès que le chiffre de l'urée sanguine a commencé à s'abaisser.

URÉMIE CÉRÉBRALE

1. **Le démembrement de l'urémie cérébrale. Étude clinique et pathogénique.** — *Archives des maladies des reins et des organes génito-urinaires*, 1923, t. I, nº 4, p. 433.

2. **Azotémie et troubles psychiques.** — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1923, p. 377.

3. **Conception actuelle de l'urémie cérébrale.** — *Bulletin Médical*, 1924, nº 31, p. 846.

Les connaissances nouvelles que nous avons acquises pendant ces vingt dernières années sur la pathogénie des troubles morbides survenant chez les sujets atteints de néphrites nous oblige à opérer une revision et un regroupement des symptômes englobés jadis sous le terme général d'urémie. C'est ce travail de revision et de regroupement que nous nous sommes efforcé d'accomplir dans un mémoire publié en 1923 et consacré à l'*urémie cérébrale*.

Lorsqu'en face d'un malade il nous arrive, à l'heure actuelle, d'employer le terme d'urémie, nous avons conscience que c'est là un diagnostic d'attente, insuffisamment fouillé, et nous ne nous sentons satisfaits qu'après avoir démêlé ce qui, dans ce tableau morbide offert à nos yeux, relève de la chlorurémie, de l'azotémie ou de l'hypertension artérielle. Cette classification en trois syndromes, proposée par le Prof. Widal au nom de la physiologie pathologique des néphrites, ne présente pas seulement en effet un intérêt doctrinal; elle comporte des sanctions pronostiques et thérapeutiques.

Parmi les phénomènes ressortissant à l'insuffisance rénale, ceux que

l'on désignait sous le nom d' « urémie cérébrale » constituent un groupe dont la description, ébauchée déjà par Richard Bright, a été portée à un très haut degré de perfection par une lignée de cliniciens français et étrangers parmi lesquels nous citerons Frerichs, Addison, Becquerel, Rayer, Lasègue, Aran, Traube, A. Fournier, Lancereaux, Jaccoud, Rendu, Raymond, Dieulafoy et Pierre Merklen. La remarquable synthèse qu'en a faite A. Chauffard, dans son article du *Traité de Médecine et de Thérapeutique*, rend compte de l'importance de leurs travaux. Malgré que l'accord ne fût pas unanime sur la pathogénie de ces troubles, la conception renforcée par les travaux de Bouchard, d'un poison ou de poisons retenus dans l'économie en raison de l'imperméabilité rénale et exerçant leur action nocive sur les centres nerveux, jouissait d'une faveur facile à comprendre en donnant à l'urémie cérébrale une unité bien faite pour satisfaire l'esprit.

Actuellement cette unité ne résiste pas à l'analyse des faits. Les symptômes nerveux propres à l'azotémie peuvent sans doute être encore envisagés comme le résultat d'une auto-intoxication, au sens le plus strict du mot ; mais la chlorurémie et l'hypertension artérielle sont également capables d'agir pour leur propre compte sur l'encéphale et de provoquer des réactions diverses. Certes les modalités suivant lesquelles les centres nerveux traduisent leur souffrance, sous l'action des différents facteurs pathogéniques, ne peuvent pas beaucoup varier. L'atteinte des zones sensibles du névraxe engendre des phénomènes d'excitation ou de paralysie assez semblables, à première vue, que l'un ou l'autre de ces facteurs soit en cause. Pourtant l'étude patiente des cas, assez fréquents d'ailleurs, où les symptômes cliniques aussi bien que les examens de laboratoire indiquent la présence d'un seul des trois syndromes, à l'exclusion des deux autres, a permis à Widal et ses collaborateurs, à Vaquez et son école d'indiquer à grands traits quelle physionomie particulière revêtent ces accidents cérébraux suivant qu'ils ont pour origine la chlorurémie, l'azotémie ou l'hypertension artérielle. Les particularités qu'ils ont notées dans chacune de ces trois circonstances nous permettent à l'heure actuelle, en tenant compte des symptômes prémonitoires, du mode d'apparition des accidents nerveux, de leur évolution, des désordres concomitants des autres appareils, des résultats des moyens d'exploration que nous avons maintenant entre les mains, de spécifier à quelle variété de troubles fonctionnels d'origine rénale nous avons

affaire, là où nous nous serions contentés jadis de parler d'urémie cérébrale.

Les symptômes cérébraux associés aux troubles digestifs tiennent la première place dans le tableau clinique de l'azotémie, tel que l'a décrite Widal et tel qu'il n'est pas rare de la rencontrer à l'état de pureté au cours de certaines néphrites chroniques ou subaiguës. Ce tableau clinique dont Widal a montré les rapports avec l'accumulation progressive de l'urée dans le sang présente d'ailleurs un aspect tellement saisissant qu'il n'avait pas échappé à la sagacité des vieux cliniciens et qu'on en retrouve une excellente description dans Frerichs et dans Lasègue. Pierre Merklen en a étudié la forme rapide dans l'anurie calculeuse.

Dans l'azotémie lente et progressive on note, en même temps que l'inappétence, la *tristesse*, l'*apathie*, une *lassitude extrême*, la *lourdeur de tête*, la *somnolence* unie parfois à l'*insomnie nocturne*, la *rétinite albuminurique*, les *crampes*, la *torpeur progressive*, l'*angoisse*, les *irrégularités respiratoires*, parfois la *respiration de Cheyne Stokes* et même le *rythme* de Kussmaul, les *secousses musculaires* à la période terminale. L'*éclampsie vraie* nous a paru assez peu fréquente chez les azotémiques purs. Il en existe pourtant des observations incontestables. Lorsqu'elle survient elle est toujours l'indice d'un degré extrême d'intoxication et précède de peu la terminaison mortelle. Elle a toujours été précédée pendant plus ou moins longtemps par d'autres symptômes de mauvais augure : somnolence, torpeur, troubles digestifs, coma plus ou moins profond.

Les accidents nerveux d'origine chlorurémique s'observent le plus souvent au cours des néphrites aiguës ou subaiguës en général de nature infectieuse ; dans leur forme la plus intense, ils se manifestent sous l'aspect d'accès éclamptiques. A une époque où l'on ignorait le rôle du chlorure de sodium dans la pathogénie des œdèmes, on a vu survenir ces accidents cérébraux chez les brightiques ayant reçu par la bouche pendant plusieurs jours de suite, dans un but d'exploration de la fonction rénale, 10 grammes de chlorure de sodium ; chez la même catégorie de malades, ils ont été la conséquence d'injections chlorurées sodiques isotoniques, sous-cutanées ou intraveineuses, très en vogue à une certaine époque.

L'apparition de l'éclampsie chez les chlorurémiques est en général précédée par une poussée d'œdème de la face; puis se déroulent très rapidement toute une série de phénomènes prémonitoires : céphalalgie

intense, obnubilation intellectuelle, obscurcissement de la vue débutant quelques heures seulement avant les crises épileptiformes. Celles-ci, même lorsqu'elles sont nombreuses et presque subintrantes, ne comportent pourtant pas un pronostic grave ; elles guérissent si la chlorurémie est seule en cause. A la rétention chlorurée se rattachent aussi certaines cécités corticales, très rapidement curables après avoir passé parfois par un stade d'hémianopsie, et qui se révèlent souvent quand le malade sort du coma profond succédant aux crises éclamptiques.

Les accidents cérébraux attribuables à l'hypertension artérielle se rencontrent surtout dans les néphrites chroniques à marche lente où domine le syndrome cardio-artériel. Les mêmes symptômes s'observent parfois, ainsi que le fait remarquer Vaquez, chez des sujets dont le rein ne paraît pas touché, chez ceux notamment qui, exposés depuis un temps souvent très court, à l'intoxication saturnine, présentent en même temps qu'une crise de colique de plomb une poussée d'hypertension artérielle avec accidents encéphalopathiques absolument semblables à ceux qui se produisent chez les brightiques avérés.

Chez les brightiques hypertendus de longue date, on voit à un moment donné la céphalalgie devenir continue et plus intense ; on voit survenir des obscurcissements passagers de l'intelligence, des étourdissements, de petits ictus, véritables petites éclipses cérébrales, pouvant pendant plusieurs semaines et même plusieurs mois précéder les accidents plus graves : ceux-ci consistent en crises épileptiformes parfois uniques, parfois répétées entraînant souvent la mort après une période de coma profond. Si le malade se rétablit, c'est pour peu de temps et il ne tarde pas à succomber soit à de nouvelles crises épileptiformes, soit à un ictus apoplectique, parfois révélateur d'une hémorragie cérébrale.

De toute façon l'éclampsie, chez cette catégorie de brightiques, indique que l'hypertension artérielle est entrée dans une phase menaçante et, si le sujet échappe aux complications que nous venons d'indiquer, il ne tarde pas à tomber dans l'asystolie irrémédiable.

Toute une série d'accidents nerveux peuvent se rencontrer chez les brightiques hypertendus : vertiges, ictus apoplectiques, hémorragies cérébrales, méningées, labyrinthiques, rétiniennes.

Enfin on peut observer également chez eux des accès de cécité corticale susceptibles de disparaître immédiatement sous l'influence d'une inhalation de nitrite d'amyle.

Il est donc légitime d'attribuer à l'hypertension artérielle les accidents convulsifs et comateux avec ou sans troubles visuels, chez les sujets atteints de néphrite chronique, hypertendus, sans œdèmes et sans augmentation importante du taux de l'urée sanguine. Chez de tels malades, ces phénomènes cérébraux sont d'un pronostic sévère, soit qu'ils entraînent rapidement la mort, soit qu'ils soient le prélude d'autres complications relevant de la même pathogénie.

La pathogénie des troubles cérébraux survenant au cours de l'azotémie est simple. Ces troubles sont dus certainement à l'action nocive des déchets azotés retenus sur les centres nerveux.

Il est extrêmement probable que les symptômes cérébraux survenant chez les chlorurémiques purs relèvent de l'œdème cérébral contemporain de l'œdème sous-cutané. Quant aux accidents qui se produisent chez les hypertendus, les uns sont l'indice de lésions cérébrales en foyer et notamment d'hémorragies, les autres, passagers, sont sous la dépendance d'un spasme des artères cérébrales.

Mais nous avons cru devoir faire observer qu'il n'est pas toujours facile, chez les chlorurémiques comme chez les hypertendus, de faire la distinction entre ce qui relève de l'œdème cérébral et de l'hypertension artérielle. La rétention chlorurée avec formation d'œdème s'accompagne assez souvent d'hypertension artérielle, tout au moins au moment des poussées paroxystiques. Il est, par contre, des sujets hypertendus et morts d'accidents cérébraux chez lesquels l'autopsie a montré l'existence d'un œdème cérébral, comme en témoigne une observation du Prof. Ménétrier.

La pathogénie des *paralysies dites urémiques*, diagnostic qu'on porte bien rarement aujourd'hui, est complexe. Elles ne relèvent certainement pas seulement de l'œdème cérébral, comme l'avaient avancé tout d'abord Raymond, Chantemesse et Tenneson. Ces paralysies surviennent en effet chez des sujets âgés, hypertendus, présentant de l'athérome des artères de l'encéphale et des lacunes de désintégration cérébrale. Les paralysies dites urémiques relèvent soit de lésions en foyers, hémorragies, ramollissements, soit d'un spasme passager des artères cérébrales. Il se peut que des poussées d'insuffisance rénale, entraînant de la rétention chlorurée ou azotée, extériorisent parfois passagèrement ou d'une façon durable des lacunes de désintégration cérébrale ou de petits foyers de ramollissement demeurés latents jusque-là.

Peut-être, chez certains sujets jeunes, l'œdème cérébral peut-il produire des hémiplégies ou des monoplégies passagères; mais cela est encore incertain. Par contre certains faits expérimentaux et certaines expériences cliniques ont mis hors de doute que le développement de l'azotémie peut entraîner la réapparition d'hémiplégies guéries depuis longtemps et dues à des lésions de l'encéphale qu'on était en droit de considérer comme cicatrisées.

Les troubles mentaux se développant chez les brightiques, la folie brightique de Dieulafoy surviennent surtout chez les sujets atteints de néphrite chronique. Dans leur pathogénie interviennent concurremment, en général, l'insuffisance rénale proprement dite, des lésions matérielles et des troubles circulatoires des centres nerveux en rapport avec l'athérome des artères cérébrales.

Les symptômes habituels de la chlorurémie cérébrale peuvent se compliquer parfois d'accidents délirants avec agitation, accidents passagers d'ailleurs.

L'hypertension artérielle, indépendamment de certaines modifications durables du caractère, consistant en émotivité, nervosité, irritabilité, engendre parfois des crises de délire d'une extrême violence, susceptibles de céder à une inhalation de nitrite d'amyle.

Le tableau clinique de la grande azotémie nerveuse et digestive se complique également assez souvent de délire avec hallucination et état d'anxiété particulier. Mais il est des cas où les troubles psychiques constituent l'élément symptomatique principal et l'on peut dire seul apparent de la rétention azotée. Ce sont en général des phénomènes d'ordre dépressif. Nous en avons rapporté plusieurs cas et d'autres exemples en ont été cités par Dufour et Zivy et par Gelma.

Des syndromes méningés peuvent être directement en rapport avec l'insuffisance rénale : ils peuvent être provoqués soit par la rétention chlorurée (Achard et Laubry), soit par la rétention azotée (Bunchut et Bernheim).

D'autre part, la ponction lombaire a parfois révélé chez des brightiques la présence de leucocytes en quantité anormale dans le liquide céphalo-rachidien. Chez un malade de Caussade et Willette, chlorurémique pur et présentant des crises éclamptiques qui ont rapidement guéri, le liquide céphalo-rachidien, d'aspect puriforme, contenait des polynucléaires. Il résulte de cette observation qu'une réaction méningée

histologique importante peut se montrer chez des sujets présentant des symptômes en apparence purement chlorurémiques; mais comme il s'agit là d'un fait absolument exceptionnel on peut se demander si, en pareil cas, il ne se surajoute pas à la chlorurémie un autre facteur qui, jusqu'à présent, nous échappe.

Enfin parmi les manifestations de l'urémie cérébrale, il faut ranger *la mort subite*. Celle-ci est le plus souvent la conséquence de l'hypertension artérielle. Elle peut survenir soit à la suite d'un ictus apoplectique brusque, soit à la suite de crises épileptiformes sans que l'autopsie montre de lésions en foyer; elle est plus fréquemment la conséquence d'une hémorragie cérébrale.

Mais la mort subite peut être également la conséquence de l' « *azotémie foudroyante* » décrite par Javal. Il suffit d'ailleurs de relire les observations citées par Brouardel comme exemples de mort subite par le rein, pour se convaincre que certaines d'entre elles concernaient certainement des azotémiques.

Il ressort de cette étude qu'un même phénoméne cérébral posséde, malgré qu'il se présente en lui-même sous des dehors sensiblement identiques chez divers brightiques, une signification toute différente suivant les circonstances dans lesquelles il se produit et suivant le mécanisme qui déclenche son apparition.

Une discrimination s'impose entre l'éclampsie de la rétention chlorurée, celle de l'hypertension artérielle et celle qui survient à la période agonique de l'azotémie; entre le coma progressif des azotémiques et celui qui fait suite aux crises épileptiformes des chlorurémiques; entre la bouffée délirante passagère ou la nervosité permanente des hypertendus et les psychoses qu'engendre chez certains insuffisants rénaux la rétention lentement ascendante des déchets azotés. Englober dans une description commune les éclampsies, les comas et les troubles psychiques qui s'observent au cours des néphrites serait contraire à la vérité clinique. Nous pensons donc avoir fait œuvre utile en nous attachant à préciser les particularités symptomatiques qui permettent de rattacher soit à l'azotémie, soit à la chlorurémie, soit à l'hypertension artérielle les diverses manifestations de l'urémie cérébrale et d'en établir le pronostic.

ÉPREUVE DES HÉMOCONIES
DISSOCIATION DE LA SÉCRÉTION BILIAIRE
ROLE DE LA SÉCRÉTION BILIAIRE
ET DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE
DANS L'ABSORPTION INTESTINALE
DES GRAISSES

1. **La lipémie alimentaire dans quelques ictères. Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de certaines affections hépathiques.** En coll. avec M. M. BRULÉ. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1910.

2. **Dissociation de la sécrétion biliaire dans un cas d'ictère catarrhal. Symptômes de rétention isolée des sels biliaires.** En coll. avec M. P. ABRAMI. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1912, t. II, p. 588.

3. **Rétention biliaire dissociée et ictère par lésion de cellule hépatique.** En coll. avec M. M. BRULÉ. — *Mouvement Médical*, 1913, p. 119.

4. **L'examen chimique et ultramicroscopique du sang dans l'étude de l'absorption intestinale des graisses. Recherches cliniques et expérimentales sur le rôle du foie et du pancréas.** En coll. avec MM. BRULÉ, André WEILL et LAUDAT. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1913, t. II, p. 72.

5. **La lipémie digestive dans les affections du foie et des voies biliaires.** En coll. avec MM. BRULÉ et André WEILL. — *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, 1913, p. 661.

6. **L'épreuve des hémoconies. Son application à l'étude de la sécrétion biliaire et de la sécrétion pancréatique.** En coll. avec MM. Brulé et Weill. — *Paris Médical*, 1914, n° 27, p. 28.

7. **Les rétentions biliaires par lésion de la cellule hépatique.** En coll. avec MM. Brulé et Garban. — *Semaine médicale*, 1914, n° 26.

8. **Les troubles de l'absorption intestinale des graisses dans les rétentions biliaires et les affections pancréatiques.** En coll. avec MM. Brulé, André Weill et Laudat. — *La Presse Médicale*, 1919, n° 43, p. 425.

9. **Rétention biliaire dissociée pendant la convalescence d'une spirochétose idérigéne. Cholémie pigmentaire normale et cholalurie simultanées.** En coll. avec M. Jean Lévesque, *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1923, p. 5.

Les recherches que nous avons effectuées avec M. Brulé nous ont montré que dans les ictères dus à des lésions hépatiques on constate parfois des rétentions partielles portant tantôt sur les pigments, tantôt sur les sels biliaires; qu'il peut exister en un mot, au cours de certaines affections du foie, une véritable dissociation des fonctions sécrétoires de cet organe.

M. le Prof. Widal, MM. Abrami et Brulé avaient établi qu'une des caractéristiques des ictères hémolytiques est la présence dans le plasma sanguin de la seule bilirubine à l'exclusion des sels biliaires. Mais, si les observations de M. Lyon-Caen et de M. Triboulet pouvaient faire soupçonner la possibilité de dissociations analogues chez les hépatiques, la démonstration n'en avait jamais été formulée avant nous.

C'est à l'étude systématique d'un grand nombre de cas d'ictère d'origine diverse que nous devons d'avoir pu faire la preuve de ce phénomène de physiologie pathologique.

Il ne faut pas compter, pour dépister la dissociation de la sécrétion biliaire, sur les symptômes cliniques présentés par le malade : si la jaunisse traduit d'une façon évidente la rétention des pigments, l'absence de prurit et de bradycardie ne permet pas de conclure à l'absence de rétention des sels biliaires. Il est exceptionnel que l'apparition d'un de ces deux symptômes ou des deux simultanément, sans coloration ictérique des téguments, témoigne d'une rétention élective des sels biliaires. Habi-

tuellement il faut, sans négliger l'étude attentive des signes cliniques, rechercher la dissociation au moyen de l'examen des urines et de l'examen du sang.

L'examen des urines comporte la réaction de Gmelin et de Grimbert pour les pigments vrais, l'emploi du procédé du chlore de zinc ammoniacal ou de la réaction de Grimbert pour l'urobiline, les réactions de Pettenkofer et surtout de Hay pour les sels biliaires.

La rétention des sels biliaires est également décelable par l'examen ultramicroscopique du sang. C'est *l'épreuve des hémoconies*, que nous avons appliquée les premiers à la recherche de la dissociation de la sécrétion biliaire.

L'examen du sang à l'ultramicroscope permet de découvrir, à côté des cellules visibles au microscope ordinaire, d'autres éléments beaucoup plus petits, tantôt rares, tantôt très nombreux. Ces particules décrites par Rachlmann sont sans doute identiques à ce que Fr. Müller avait désigné en 1896 sous le nom d' « hémoconies », et c'est le nom qu'on leur donne généralement en Allemagne. Neumann puis Leva ayant étudié les hémoconies chez un grand nombre de sujets sains ou malades ont constaté que la présence d'une grande quantité de ces particules dans le sang est liée intimement à l'augmentation de la quantité de graisse contenue dans le plasma et s'observe dans les heures qui suivent l'ingestion de substances alimentaires riches en graisse.

Utilisant la technique préconisée par ces auteurs, nous avons tenu tout d'abord à contrôler leurs affirmations et nous avons cherché à préciser les rapports qui semblent unir l'absorption de graisses et l'apparition des hémoconies dans le sang.

La méthode d'examen du sang est très simple. On dépose sur une lame une gouttelette de sang recueillie par piqûre du bout du doigt, on la recouvre d'une lamelle sur laquelle on a soin d'exercer une légère pression. On obtient ainsi, entre les piles de globules rouges, d'assez larges espaces, à contours géographiques, où l'on aperçoit plus facilement les particules en suspension dans le plasma. La préparation est portée immédiatement sur la platine et l'ultramicroscope.

Si l'on examine une goutte de sang prélevée une heure ou une heure et demie après l'ingestion d'un repas riche en aliments gras, on voit se détacher sur le fond noir des espaces plasmatiques des granulations brillantes et animées de mouvements browniens extrêmement vifs. Les pre-

mières granulations se montrent une heure environ après le repas; elles sont d'abord extrêmement fines; puis, à mesure que leur nombre s'accroît, elles deviennent plus volumineuses, tout en restant toujours à l'état de particules ultramicroscopiques, auxquelles il est impossible d'assigner une forme particulière.

La proportion d'hémoconies atteint son maximum dans le sang de deux à cinq heures après le repas, suivant la richesse de l'alimentation en matières grasses. Puis elle diminue graduellement. Nous avons constaté qu'il existe encore douze à quatorze heures après un repas du soir assez copieux un certain nombre de granulations très fines.

Pour nous convaincre que la présence des hémoconies est bien liée à l'ingestion des graisses, nous avons examiné le sang à la suite de repas d'épreuve variés composés de sucre, de fruits, de pain; non seulement ce genre d'alimentation n'exerçait aucune influence sur l'image ultramicroscopique du sang, mais, quand il existait encore au moment de ces repas d'épreuve une certaine quantité d'hémoconies, nous pouvions constater sa diminution pendant les heures suivantes.

L'ingestion de viande agit de façon différente suivant les cas : si elle est maigre, les hémoconies se montrent en quantité insignifiante; si elle est grasse, les hémoconies sont nombreuses.

Les hémoconies ne sont autre chose que des particules de graisse émulsionnées dans l'intestin grêle et absorbées par les chylifères. L'élaboration intestinale des graisses ne peut s'opérer d'une façon satisfaisante qu'en présence de la bile, ou plus exactement des sels biliaires qui seuls semblent jouer un rôle défini dans cet acte physiologique. Quand un obstacle s'oppose à l'arrivée de la bile dans le duodénum, on sait que l'absorption des graisses est compromise. En pareille circonstance, et c'est le point qui nous intéresse particulièrement, on constate l'absence d'hémoconies dans le sang après l'ingestion de graisse.

Les analyses chimiques du sang que nous avons faites avec MM. André Weill et Laudat nous ont montré que l'apparition des hémoconies coïncide toujours avec une notable augmentation de la graisse dans le plasma. L'absence d'hémoconies coïncide avec une absence complète d'augmentation des graisses du sang.

Voici les résultats donnés par le dosage des graisses du sérum sanguin chez six malades ictériques, présentant une absence d'hémoconies dans le sang après ingestion de beurre :

Diagnostic.	Avant le repas.	Après le repas.
—	—	—
I. Kyste hydatique	14 gr. 40	14 gr. 85
II. Cancer du pancréas	15 gr. 54	12 gr. 84
III. Cancer du pancréas	14 gr. 01	14 gr. 09
IV. Ictère lithiasique	9 gr. 61	9 gr. 80
V. Ictère catarrhal	8 gr. 67	8 gr. 75
VI. Ictère catarrhal	7 gr. 98	8 gr. 15

Par contre, chez trois malades ictériques, sans rétention complète et présentant des hémoconies dans le sang après ingestion de beurre, nous avons trouvé dans le sang les quantités de graisses suivantes :

Diagnostic.	Avant le repas.	Après le repas.
—	—	—
Cholémie simple	7 gr. 09	9 gr. 48
Id.	7 gr. 69	10 gr. 05
Ictère catarrhal convalescent	8 gr. 18	10 gr. 97

Ce qui importe surtout, au point de vue qui nous occupe, c'est que nous avons toujours vu évoluer parallèlement la rétention des sels biliaires et l'absence d'hémoconies dans le sang.

De ce phénomène, il est facile de tirer un procédé d'exploration très simple de la sécrétion des sels biliaires. Nous procédons de la manière suivante : après avoir examiné à l'ultramicroscope le sang des malades à jeun, nous leur faisons ingérer sur du pain 20 à 30 grammes de beurre et nous guettons, pendant les heures qui suivent, l'apparition des hémoconies dans le plasma sanguin. De leur présence ou de leur absence, nous pouvons conclure à la rétention des sels biliaires ou à leur élimination normale.

L'emploi de ces différents procédés d'étude montre que différentes éventualités peuvent se présenter dans l'ictère.

On peut indiquer, sous le nom d'*ictères complets*, ceux qui correspondent à un arrêt global de la sécrétion biliaire : ils se traduisent par la décoloration des matières fécales, la présence de pigments et de sels biliaires dans l'urine et l'absence d'hémoconies dans le sang après ingestion de beurre. L'ictère par obstacle cholédocien, calcul, cancer ou compression, en est le type. C'est celui qu'on observe aussi le plus souvent au cours des ictères infectieux.

D'autre part, il existe chez certains sujets atteints d'affections du foie

des *ictères dissociés*. C'est de cette variété d'ictère que nous nous sommes attachés à démontrer l'existence. Ce sont tantôt les pigments, tantôt les sels biliaires qui sont, d'une façon élective, retenus dans l'économie.

La rétention porte-t-elle seulement sur les pigments? On constate la teinte jaune des téguments, la décoloration des matières fécales, une forte réaction de Gmelin dans l'urine; mais les réactions de Hay et de Pettenkofer y font défaut et après ingestion de beurre les hémoconies se montrent dans le sang aussi abondantes qu'à l'état normal. Nous avons vu cet ictère, purement pigmentaire, persister pendant toute la durée de quelques ictères catarrhaux et infectieux bénins; plus souvent encore, au début de ces mêmes affections, nous avons vu l'ictère pigmentaire se montrer seul pendant quelques jours pour faire ensuite place à une rétention globale de la bile. Le même phénomène de dissociation s'est parfois reproduit au moment de la convalescence. MM. P. Abrami et Gautier ont rapporté un bel exemple de cette variété de dissociation, diagnostiquée, grâce à notre méthode d'examen, au cours d'un ictère mortel provoqué par le bacille d'Éberth.

Dans d'autres cas, la rétention peut porter uniquement sur les sels biliaires. Cette éventualité se présente surtout pendant la convalescence d'ictères complets; aussi doit-elle être assez souvent méconnue; car, les pigments ayant repris leur cours vers l'intestin, la coloration des téguments, des urines et des matières redevient normale; c'est la recherche des réactions de Hay et de Pottenkofer dans l'urine, et celle des hémoconies dans le sang qui permettent de la dépister; il est exceptionnel que la rétention des sels biliaires s'accuse par des signes cliniques, prurit et bradycardie. M. Lyon-Caen a noté cette forme de cholurie au déclin de certains ictères infectieux et dans quelques cirrhoses. Nous-mêmes avons vu, dans un cas de maladie de Hanot, la jaunisse disparaître et les matières fécales se recolorer pendant certaines périodes où la réaction de Hay demeurait fortement positive et où les hémoconies manquaient dans le sang. Nous avons rapporté avec M. Abrami une observation d'ictère catarrhal où, pendant sept jours après la recoloration des matières fécales, la diminution de la jaunisse tégumentaire et la disparition totale dans l'urine des pigments normaux et de l'urobiline, on vit persister le prurit et la bradycardie, accompagnés d'une élimination abondante de sels biliaires par le rein et d'un défaut complet d'hémoconies dans le sang après le repas d'épreuve.

Avec M. Jean Lévesque, nous avons observé un homme qui, pendant la convalescence d'une spirochétose ictérigène, continua à présenter dans ses urines une réaction de Hay positive, tandis que la cholémimétrie de son sérum sanguin, pratiquée avec le procédé de Fouchet, montrait une cholémie pigmentaire de 1 pour 50 000, c'est-à-dire un chiffre normal. Il subsistait à ce moment du prurit, qui ne disparut que quand la réaction de Hay dans l'urine devint négative.

Au cours de cirrhoses alcooliques, nous avons aussi observé des rétentions biliaires dissociées. Tantôt la rétention des sels biliaires semble complète, pouvant même s'accompagner de prurit et de bradycardie, tandis que la jaunisse, la bilirubinurie et l'urobilinurie manquent. Tantôt il semble qu'une rétention complète des sels biliaires s'accompagne d'une rétention incomplète des pigments : les matières fécales restent colorées, tandis qu'il existe du subictère cutané, une légère bilirubinurie ou seulement de l'urobilinurie. Nous avons d'ailleurs, au cours d'un ictère infectieux pléiochromique, rencontré une semblable modalité de la dissociation de la sécrétion biliaire : dans ce cas existait une jaunisse intense avec des matières fécales hypercolorées ; les urines contenaient, outre les pigments, une forte proportion de sels biliaires et les hémoconies faisaient défaut dans le sang après le repas d'épreuve : la rétention, incomplète pour les pigments, était complète pour les sels.

Nous avons pu reproduire expérimentalement chez le chien l'ictère dissocié, en lésant la cellule hépatique par inoculation à cet animal de sérum hépatotoxique obtenu en injectant au lapin des nucléoprotéides hépatiques de chien. Les injections de petite quantité de sérum ont provoqué chez les animaux un ictère purement pigmentaire, sans rétention de sels biliaires. Seules les doses plus fortes ont entraîné l'apparition d'un ictère complet.

La connaissance des ictères avec dissociation de la sécrétion biliaire présente un intérêt d'ordre à la fois diagnostique et pathogénique.

Cette modalité de l'ictère ne peut trouver son explication dans une atteinte des voies biliaires ; car, en pareil cas, la rétention de la bile serait globale, comme elle l'est dans les ictères par lithiase ou cancer du cholédoque. La rétention isolée, soit des pigments, soit des sels biliaires, implique l'intervention de la cellule hépatique elle-même, qui seule est capable d'une telle sélection parmi les éléments constitutifs de la bile.

Il n'est donc pas étonnant que les ictères dissociés apparaissent au

cours de certaines cirrhoses du foie, la cellule étant, dans ces affections, toujours plus ou moins lésée. Plus intéressant est de voir que la dissociation de la sécrétion biliaire n'est pas rare dans l'ictère catarrhal. C'est là une constatation incompatible avec les doctrines qui attribuent cette maladie soit à une angiocholite des fines ramifications des voies biliaires, soit à une cholédocite avec bouchon muqueux oblitérant. Elle s'accorde très bien, au contraire, avec la conception qui place les lésions de tous les ictères infectieux au niveau du parenchyme hépatique.

La dissociation de la sécrétion biliaire a donc une signification bien précise : elle répond à une véritable insuffisance de la cellule hépatique. C'est à ce titre qu'il est intéressant de la rechercher en clinique par les moyens que nous avons indiqués : sa présence peut permettre de localiser plus exactement les lésions génératrices de l'ictère et d'affirmer l'atteinte du foie lui-même dans nombre de cas souvent considérés comme des maladies des voies biliaires.

MM. Brault et Garban, dans un travail basé sur une série d'observations minutieusement étudiées, ont confirmé en tous points les résultats de nos recherches sur les ictères dissociés, et M. M. Brulé, qui a depuis lors poursuivi de longues et patientes recherches sur ce sujet et a contrôlé la valeur de la réaction de Hay et de l'épreuve des hémoconies, a montré tous les services qu'on pouvait attendre de ces procédés d'exploration pour déceler les minimes lésions de la cellule hépatique.

En pratiquant, avec MM. Brulé, André Weill et Laudat, les recherches cliniques que nous venons d'exposer, nous avons été très frappés de voir que, chez les sujets présentant une rétention biliaire absolue, il n'y avait, après absorption d'un repas de beurre, aucune apparition d'hémoconies dans le sang et que la quantité de graisses contenues dans le plasma sanguin, recherchée par dosage, n'était pas non plus augmentée. On a admis pourtant, en général, que l'absence de bile dans l'intestin n'entrave que partiellement l'absorption des graisses, tandis que la suppression de la sécrétion pancréatique arrête à peu près complètement cette absorption.

Nous avons cherché si l'expérimentation chez le chien nous donnerait des résultats concordant avec la clinique humaine.

Nous nous sommes assurés préalablement que, comme chez l'homme, l'absorption de beurre provoque l'apparition ultérieure d'hémoconies dans le sang et est suivie d'une augmentation importante des graisses

du plasma. Voici les résultats obtenus chez deux chiens normaux :

	Avant le repas.	Après le repas.
	—	—
I..	6 gr. 54	10 gr. 30
II..	6 gr. 75	10 gr. 07

Chez une série de chiens, nous avons pratiqué la ligature et la résection du canal cholédoque. Presque tous ces animaux sont morts presque immédiatement. Trois ont survécu, chez lesquels nous avons pu pratiquer l'expérience quelques jours après qu'ils ont été rétablis du choc opératoire. Chez aucun de ces animaux nous n'avons constaté l'afflux d'hémoconies dans le sang après absorption d'un repas de beurre, et le dosage des graisses du sang nous a fourni les résultats suivants :

	Avant le repas.	Après le repas.
	—	—
I.	7 gr. 09	7 gr. 25
II..	7 gr. 58	7 gr. 91
III.	6 gr. 97	6 gr. 89

Chez le chien comme chez l'homme, la suppression de la sécrétion biliaire entrave donc complètement l'absorption intestinale des graisses.

Chez 20 chiens nous avons pratiqué la résection des canaux pancréatiques en respectant soigneusement le cholédoque et nous nous sommes assuré en sacrifiant ultérieurement ces animaux que le passage du suc pancréatique dans l'intestin n'avait pu se reconstituer.

En laissant s'écouler plusieurs jours après cette opération, afin de laisser se dissiper certains troubles de la sécrétion biliaire provoqués par le traumatisme opératoire, nous avons vu que l'absorption par ces animaux d'un repas de graisse est suivi d'un afflux normal d'hémoconies dans le sang et que le dosage des graisses du plasma montre que ces graisses sont parfaitement absorbées. Voici, à titre d'exemples, les chiffres trouvés chez trois chiens huit jours pour les deux premiers, quinze jours pour le troisième, après la résection des canaux pancréatiques.

	Avant le repas.	Après le repas.
	—	—
I.	6 gr. 50	9 gr. 85
II..	6 gr. 68	10 gr. 01
III	7 gr. 07	9 gr. 25 (6 h. après)

Le tableau suivant montre le détail des expériences successives chez un autre animal :

Chien, 17 kilogr.

DATE	OBSERVATIONS	GRAISSE INGÉRÉE	PRISES DE SANG	HÉMOCONIES	LIPÉMIE
16 Mai 1914	Avant l'opération	125 gr graisse de porc.	A jeun. 3 h. après repas. 4 h 30 — 6 h —	0 + + + + + +	5,11 pour 1.000 6,85 — 7,52 — 6,75 —
23 Mai 1914.		60 gr de beurre	A jeun. 3 h. après repas. 4 h. 30 — 6 h. —	0 + + + + + + + +	5,03 pour 1.000 6,83 — 6,18 — 6,19 —
27 Mai 1914.	Résection des canaux pancréatiques.				
30 Mai 1914.	Sels et pigments biliaires dans les urines.	60 gr de beurre.	A jeun. 3 h. après repas. 4 h. —	0 ± 0	
3 Juin 1914.	Ni sels, ni pigments biliaires dans les urines.	60 gr de beurre	A jeun. 3 h. 30 après repas.	0 + + +	4,93 pour 1.000 6,81 —
8 Juin 1914.	Id.	60 gr. graisse de porc.	A jeun 3 h après repas. 4 h. 30 —	0 + + + +	5,01 pour 1.000 ? 6,85 —
13 Juin 1914		60 gr beurre de cacao	A jeun. 3 h. après repas. 4 h. 30 —	0 + + + + + +	4,99 pour 1.000 8,18 — 8,42 —
19 Juin 1914.	Tué dans la soirée Canaux obstrués. Pas de pancréas accessoires	60 gr. graisse de mouton	A jeun. 3 h. après repas. 4 h. 30 —	0 + + + +	? ? ?

Nous ne prétendons pas par ces expériences mettre en discussion le rôle normal du suc pancréatique dans la digestion des graisses ; mais il faut sans doute admettre que le suc pancréatique, lorsqu'il vient à manquer, peut être rapidement et totalement suppléé, dans ce rôle spécial, par d'autres lipases comme la lipase gastrique et surtout la lipase intestinale.

Sur le terrain physiologique on peut admettre que la présence de la bile dans l'intestin est indispensable à l'absorption des graisses, mais que par contre la présence du suc pancréatique ne l'est pas. Sur le terrain de la pathologie humaine la non-absorption totale ou partielle des graisses ingérées doit être le plus souvent considérée comme un signe de rétention biliaire et non pas comme un signe d'insuffisance pancréatique ; d'autre

part, des lésions importantes du pancréas peuvent sans doute exister sans que l'absorption des graisses en soit particulièrement troublée.

Les conclusions auxquelles nous ont amenés nos travaux diffèrent donc singulièrement des données jusqu'alors classiques : on admet en général en effet que la sécrétion pancréatique joue le rôle principal dans l'absorption intestinale des graisses. Il est classique de dire qu'en cas d'insuffisance pancréatique 75 à 80 0/0 des graisses restent inabsorbées, tandis qu'en cas d'arrêt de la bile, 35 à 40 0/0 des graisses ingérées restent inabsorbées.

Nous avons cherché à préciser d'où venaient ces divergences; elles sont d'abord plus apparentes que réelles et si l'on se reporte aux recherches antérieures, on voit que beaucoup d'entre elles ont abouti à des constatations sensiblement identiques aux nôtres; mais presque toujours les faits qui étaient en opposition avec les doctrines classiques étaient ou mal interprétés, ou négligés au profit de faits contraires; en outre, et surtout, l'étude de l'absorption intestinale des graisses avait toujours été faite avec des méthodes dans lesquelles les causes d'erreur étaient multiples et difficiles à éviter : la plus mauvaise de ces méthodes, mais aussi la plus employée, était celle qui consistait à juger de l'absorption des graisses en dosant dans les fèces les matières grasses restées inabsorbées.

Au contraire, le dosage des graisses du sang permet d'écarter la plupart des causes d'erreur et nous semble actuellement la méthode de choix pour l'étude de l'absorption intestinale des graisses. Si le dosage de la lipémie reste une recherche relativement délicate, la recherche des hémoconies, qui fournit des résultats parallèles, est une épreuve d'une extrême simplicité qui peut être appliquée journellement en clinique.

HÉMORRAGIES MÉNINGÉES
ÉTATS MÉNINGÉS

1. **Deux cas d'hémorragie méningée.** En coll. avec M. le Prof. Letulle. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1904.

2. **Hémorragie méningée. Énophtalmie. Rétrécissement de la fente palpébrale. Myosis. Éruption d'herpès.** En coll. avec M. Gougerot. — *Gazette des Hôpitaux*, 1907, p. 1335.

Nous avons recueilli avec M. le Prof. Letulle deux observations d'hémorragie méningée intéressantes au point de vue de l'histoire clinique de cette maladie.

La première observation concerne une jeune fille de 20 ans, qui présenta brusquement un ictus avec crises épileptiformes, puis des symptômes méningés diffus : raideur, contractures, ralentissement du pouls, élévation de la température, coma. La mort survint au bout de dix jours. L'autopsie montra un énorme hématome siégeant dans les espaces sous-arachnoïdiens et dont le point de départ semblait être à la face interne de l'hémisphère gauche. Cet hématome englobait toute la base de l'encéphale et la moelle dans toute sa hauteur. La reproduction de cette pièce anatomique figure dans la thèse de M. Froin.

Ni l'examen clinique, ni la recherche des anamnestiques, ni enfin l'autopsie ne permirent de trouver la cause de cette énorme hémorragie. Le diagnostic clinique avait été fait par la ponction lombaire.

Le deuxième malade, âgé de 52 ans, alcoolique, fut atteint subitement d'ictus et de crises épileptiformes auxquels succéda une hémiplégie

gauche avec déviation conjuguée de la tête et des yeux. La ponction lombaire améliora le malade. Les troubles moteurs avaient disparu au bout de dix jours; mais il persistait des troubles de l'intelligence. Point particulier, le liquide céphalo-rachidien recueilli dans trois tubes s'est montré inégalement coloré, la coloration allant en progressant du premier au troisième. L'absence de formation de caillots et la collaboration brunâtre et non pas rouge du liquide permettaient pourtant d'écarter complètement l'hypothèse d'une hémorragie accidentelle due à la piqûre.

Avec M. Gougerot nous avons relaté l'observation suivante d'hémorragie méningée : début brusque par un ictus, contractures et secousses épileptiformes dans le membre supérieur droit, paralysie faciale droite, raideur de la nuque, signe de Babinski, bilatéral; liquide céphalo-rachidien sanglant. Les signes moteurs s'atténuèrent peu à peu; la guérison survint, mais les troubles mentaux persistèrent.

Dès le début le malade présentait un *syndrome particulier* consistant *en rétrécissement de la fente palpébrale du côté gauche, rétraction du globe oculaire et myosis*. Il se peut que ce syndrome soit attribuable à une compression exercée par le sang épanché dans les espaces sous-arachnoïdiens. Le point sur lequel a porté la compression est-il le centre oculopupillaire décrit par Babinski et Nageotte au niveau du bulbe? est-ce la première racine dorsale avec laquelle passent les fibres sympathiques oculaires? C'est ce qu'il est impossible de dire.

Le second phénomène intéressant relevé chez notre malade est l'apparition successive de *trois éruptions d'herpès*; la première au niveau de la lèvre inférieure, la deuxième au niveau de la face interne, la troisième au niveau de la face postérieure de la cuisse droite; les poussées doivent être envisagées comme de véritables troubles trophiques. Il est vraisemblable que le sang épanché a produit une irritation des racines nerveuses soit par compression directe, soit par suite de la réaction inflammatoire que sa présence détermine toujours dans les espaces sous-arachnoïdiens.

3. Épidémie d'états méningés avec liquide céphalo-rachidien clair et amicrobien. En coll. avec M. le Prof. F. Widal et MM. Cotoni et Kindberg. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1910.

Pendant l'été de 1910, nous avons été frappés de la fréquence insolite des syndromes méningés d'origine indéterminée. Avec M. le Prof. Widal

et MM. Cotoni et Kindberg, nous en avons rapporté six cas observés presque simultanément à l'hôpital Cochin.

Dans toutes ces observations, le début a été celui d'une infection à invasion brusque. Les symptômes méningés : céphalalgie, raideur de la nuque, signe de Kernig ont été extrêmement nets. La température atteignait 39° et même 40°; deux malades présentèrent de l'herpès labial et deux de l'ictère. Le liquide céphalo-rachidien était en hypertension et parfaitement limpide. Quatre fois, il contenait des lymphocytes et une fois des polynucléaires. Il était normal dans un cas. Les examens bactériologiques furent négatifs. L'absence de précipito-réaction et de réaction agglutinante, les résultats des ensemencements du nasopharynx et de l'hémoculture montrèrent que le méningocoque n'était pas en cause.

Ces cas doivent être rangés dans le cadre des faits décrits depuis plusieurs années par M. le Prof. Widal sous le nom d'états méningés. Parfois secondaires à une fièvre typhoïde, à une pneumonie, à une grippe les états méningés se montrent d'autres fois comme la manifestation prédominante d'une infection de nature indéterminée. Il est intéressant de noter qu'ils peuvent affecter l'allure de petites épidémies et qu'ils présentent alors les mêmes caractères que les cas isolés ; ils sont essentiellement bénins; la ponction lombaire atténue souvent les symptômes. La guérison survient sans aucune intervention thérapeutique.

A la même époque, MM. Rist et Roland, Laubry, Foy et Parvu, G. Guillain et Ch. Richet fils ont rapporté des faits analogues.

4. **État méningé avec liquide céphalo-rachidien puriforme au cours d'une rougeole. Particularités de la formule cytologique.** En coll. avec MM. G. Michaux et Limasset. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1916, p. 497.

Certaines rougeoles graves peuvent, en milieu épidémique surtout, se compliquer de méningites purulentes dues à des microbes d'infection secondaire, streptocoque pneumocoque, bacille de Koch, et rapidement mortelles. Mais on n'avait jamais, jusqu'à nous, rapporté d'observation où une détermination méningée pût être avec quelque vraisemblance attribuée à l'agent spécifique de la rougeole. Nous avons pourtant dans un cas eu l'impression nette qu'il en était ainsi.

Un soldat atteint d'une rougeole d'ailleurs sévère fut pris, en pleine période éruptive, de céphalalgie intense, de torpeur allant jusqu'au coma,

de raideur de la nuque, de photophobie, d'inégalité pupillaire et d'anurie. Deux ponctions lombaires pratiquées à vingt-quatre heures d'intervalle donnèrent un liquide d'aspect puriforme. Au bout de 48 heures les symptômes méningés s'amendèrent et la guérison survint.

La curabilité de cette méningite excluait à peu près sûrement l'intervention d'une infection secondaire streptococcique, pneumococcique ou tuberculeuse. L'examen du liquide céphalo-rachidien fut plus significatif encore : il se montra stérile à l'examen direct, comme à l'ensemencement. D'autre part, l'examen cytologique montra que tous les éléments présents dans le liquide étaient des mononucléaires; parmi ceux-ci, il n'y avait que 20 0/0 de lymphocytes contre 80 0/0 de moyens mononucléaires.

Cette formule cytologique rappelle en tous points celle de la méningite ourlienne, celle-ci si fréquente et si manifestement due à l'agent spécifique inconnu des oreillons.

Nous avons toutes les raisons de croire que dans notre cas c'est l'agent spécifique encore inconnu de la rougeole qui a été la cause de cette méningite aiguë curable, contemporaine de l'éruption cutanée et qui s'est caractérisée par une formule cytologique si spéciale.

Depuis cette époque, l'existence de la méningite morbilleuse a été confirmée par Denécheau, Guy Laroche et Quioc. Th. von Jurgensen et von Pirquet en avaient d'ailleurs déjà signalé deux cas en 1911.

TRAVAUX DIVERS

1. **Encéphalite épidémique familiale. Transmission probable du virus par une personne atteinte depuis près de trois ans.** — *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1920, p. 1628.

L'encéphalite épidémique affecte assez souvent une marche chronique, entrecoupée, à des intervalles plus ou moins éloignés, d'épisodes transitoires caractérisés par une reviviscence des symptômes de la période aiguë initiale. Il est logique de penser que les sujets ainsi atteints sont de véritables porteurs de germes, particulièrement contagieux aux périodes d'exaltation de leur maladie.

Le fait suivant dont nous avons été témoin plaide en faveur de cette conception. Une petite fille de 11 ans fut atteinte en février 1918 d'une encéphalite léthargique grave, diagnostiquée par M. Netter. Elle guérit, mais par la suite elle présenta à plusieurs reprises de légères rechutes caractérisées par de la céphalalgie, de la diplopie et quelques secousses myocloniques. En septembre 1920, cette enfant eut une rechute semblable qui durait encore au mois de décembre 1920. Or, le 8 décembre 1920, le père de cette enfant, âgé de 62 ans, commença une encéphalite léthargique qui s'atténua bientôt, mais laissa derrière elle des troubles psychiques importants et durables.

La preuve de la contagion familiale dans ce cas ne peut évidemment pas être faite, car il y avait au moment où cet homme est tombé malade une reprise de l'épidémie d'encéphalite. Mais le fait qu'une épidémie d'encéphalite, une fois éteinte, puisse se réveiller ultérieurement implique l'existence de porteurs de germes. Nous sommes persuadé que ces porteurs de germes sont d'anciens encéphalitiques qui, à certains moments, particulièrement au début de la saison froide, voient survenir, pour

un temps, une nouvelle poussée de leur maladie, guérie seulement en apparence.

2. **A propos de l'identité du hoquet épidémique et de l'encéphalite léthargique.** — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1921, p. 48.

Conformément à une opinion soutenue par M. Rivet et par M. Netter, nous avons rapporté l'observation d'un homme de 62 ans, frappé d'encéphalite léthargique grave dans une petite ville de province. Quinze jours auparavant le domestique de cet homme avait été atteint d'un hoquet qui persista pendant trois jours.

3. **A propos de la sialorrhée dans l'encéphalite épidémique.** — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1921, p. 737.

M. Sicard a fait observer que l'écoulement de salive que l'on observe parfois chez les encéphalitiques passés à l'état chronique ressemble à celle des sujets atteints de paralysie bulbaire ou pseudo-bulbaire et relève de troubles moteurs atteignant les muscles de la face, des lèvres et de la langue. A l'appui de cette conception, nous avons cité l'observation d'un homme atteint un an plus tôt d'encéphalite à forme hypersomnique ayant duré trois mois et qui conservait un léger parkinsonisme, de la sialorrhée et une tachycardie permanente. Il y avait lieu de penser que ces deux derniers phénomènes relevaient d'altérations bulbaires.

4. **Zona du plexus cervical avec troubles moteurs.** En coll. avec M. P. Lantuéjoul. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1918, p. 1003.

Des paralysies limitées ont été observées parfois dans le zona du trijumeau et plus rarement dans le zona des membres. MM. Souques, Baudouin et Lantuéjoul ont publié une observation de zona avec paralysie radiculaire des quatre dernières racines cervicales et de la première dorsale.

Avec M. Lantuéjoul, nous avons à notre tour rapporté l'histoire d'un jeune soldat de 21 ans qui fut atteint de zona cervical avec troubles sensitifs occupant les territoires des 1re, 2e, 3e et 4e racines cervicales.

Ce zona se compliqua de troubles parétiques atteignant les mouvements de flexion de la tête et du cou. Ces mouvements sont, on le sait, effectués par les muscles sterno-cléïdo-mastoïdiens, grand et petit droits antérieurs, et long du cou. Dans le cas présent, le sterno-cléïdo-mastoïdien semblait se bien contracter lorsque le malade cherchait à s'opposer à l'extension provoquée de sa tête préalablement fléchie sur la poitrine. Il était donc permis de supposer que l'impossibilité où se trouvait le malade de résister à ce mouvement d'extension provoquée était due principalement à une défaillance des autres muscles fléchisseurs de la tête. Or, les muscles petit et grand droits antérieurs et long du cou reçoivent uniquement leur innervation des branches antérieures des quatre premières paires cervicales et principalement de C^2, C^3 et C^4.

D'autre part, les mouvements d'extension et d'inclinaison latérale de la tête, restés normaux chez notre malade, sont sous la dépendance de muscles à innervation plus complexe, assurée non seulement par le plexus cervical, mais aussi par le nerf spinal et le plexus brachial.

Les seuls muscles dont la parésie nous a paru pouvoir être incriminée, grand et petit droits antérieurs et long du cou sont donc ceux qui sont exclusivement innervés par le plexus cervical, et, si notre hypothèse est juste, il y avait superposition exacte des phénomènes éruptifs, sensitifs et moteurs.

5. **Les troubles psychiques de la grippe.** — *Gazette des Hôpitaux*, 1919, n° 12, p. 181.

Nous avons été frappé de la fréquence et de l'intensité des troubles psychiques survenant chez les grippés, quand, en août 1918, l'épidémie d'influenza prit une allure maligne dans l'armée où nous étions médecin consultant. Il s'est agi d'accidents incontestablement attribuables au virus grippal, pouvant survenir chez des sujets indemnes de lésions pulmonaires pendant toute la maladie, ou précédant de plusieurs jours ces localisations. Ils se produisaient en dehors de toute intoxication alcoolique.

Les troubles psychiques que nous avons observés dans la grippe sont allés de la simple obnubilation intellectuelle ou de quelques altérations de la personnalité assez délicates à reconnaître jusqu'au délire actif avec

fugues, accidents, suicides. Ils survenaient pendant la période fébrile de la maladie, mais ils persistaient parfois après la chute de la température.

L'obnubilation, la stupeur, la prostration morale et physique, souvent très apparentes dès les premières heures de la grippe, faisaient partie de l'état typhoïde fréquent dans les formes graves.

Dans ces formes également, nous avons observé des *modifications importantes du caractère*, une véritable *transformation de la personnalité*, du *puérilisme mental*, particulièrement impressionnant chez des hommes que l'on connaît habituellement intelligents, pondérés et énergiques. Ces modifications du caractère conduisent certains sujets à des accès actifs de mauvaise humeur, à l'indiscipline, à des refus de médicaments et d'aliments. Il y a certainement déjà ici quelques hallucinations et interprétations délirantes.

Dans le *grand délire grippal*, le malade est confus, désorienté, en proie à des hallucinations en rapport avec les occupations habituelles, prédominant pendant la nuit et engendrant une agitation souvent considérable. *Des idées anxieuses*, *des hallucinations terrifiantes* poussent certains grippés à s'enfuir, à sauter par les fenêtres, à se suicider, à se livrer sur leur entourage à des actes de violence.

Quelle que soit la forme du délire grippal, il laisse après lui une *amnésie* très marquée. Celle-ci se montre même dans les cas où les troubles psychiques ont été à peine ébauchés et ont consisté seulement en un peu de loquacité, un peu d'excitation, ou en légères modifications du caractère.

Les troubles psychiques de la grippe se dissipent habituellement dès que la température retombe à la normale. Ils ont pourtant persisté plusieurs jours encore dans certains cas, sous forme de *stupeur avec immobilité et mutisme*, ou sous forme de *délire actif avec fugues*.

Les autopsies assez nombreuses que nous avons pratiquées de grippés ayant présenté des délires intenses ne nous ont montré aucune lésion macroscopique des centres nerveux. Jamais nous n'avons constaté de méningites.

Les troubles psychiques de la grippe, envisagés isolément, ne constituent pas un élément de pronostic précis. Leur intensité est en général proportionnelle à l'intensité de l'infection grippale. Mais le pronostic des infections grippales intenses a varié suivant les périodes de l'épidémie. A certaines périodes, le grand délire grippal, corollaire habituel des

formes hyperpyrétiques et compliquées de déterminations pulmonaires pneumococciques ou streptococciques, était l'indice presque certain d'une terminaison fatale. Cette période dangereuse une fois passée, presque tous les cas présentant une symptomatologie identique et en apparence aussi grave guérissaient sans difficulté.

Quoi qu'il en soit, la fréquence et l'intensité des troubles psychiques nous a paru une des particularités les plus curieuses de la grande épidémie d'influenza de 1918. Il est certain que le virus grippal doit être rangé parmi ceux qui s'attaquent d'une façon toute spéciale aux centres nerveux et particulièrement aux centres intellectuels.

6. **Pouls lent permanent. Ischémie du bulbe par oblitération des artères bulbaires au niveau de leur origine sur le tronc basilaire.** En coll. avec M. le Prof. F. Widal. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1902, p. 782.

Observation d'un homme atteint de pouls lent permanent et qui succomba brusquement à une attaque syncopale. A l'autopsie existait un athérome très intense du tronc basilaire : l'orifice de presque toutes les artères bulbaires naissant de ce tronc, en plein athérome, était impossible à voir et semblait très rétréci. On pouvait pourtant introduire dans quelques-unes de ces artérioles un fil métallique très fin, mais l'orifice était toujours très difficile à trouver. Il était absolument introuvable pour plusieurs d'entre elles.

Il est très vraisemblable que ce rétrécissement des artères bulbaires, favorisant l'ischémie du bulbe, a joué son rôle dans la production de la crise syncopale mortelle, qui a complété chez notre malade le syndrome de Stockes Adams.

7. **Anévrysme de l'aorte thoracique descendante.** — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1903, p. 65.

Observation d'un homme qui succomba à l'asystolie après avoir présenté de la dysphagie intermittente et quelques vagues douleurs à la base du thorax. A l'examen on notait seulement des mouvements d'expansion en masse de la partie antérieure gauche du thorax, et de la rétraction

systolique de la pointe. Pas d'autres signes de compression qu'un peu de diminution du pouls radial du côté gauche.

A l'autopsie, énorme anévrysme de l'aorte thoracique descendante occupant toute la moitié inférieure du médiastin postérieur; usure de la colonne vertébrale; médiastinite fibreuse; athérome très accentué et dilatation cylindroïde de la crosse aortique.

8. **Un cas de maladie de Roger.** En coll. avec M. Brodin. — *Soc. Anatomique*, 8 décembre 1911.

Observation d'un jeune homme de 23 ans atteint de cyanose congénitale avec polyglobulie. Les caractères absolument nets du souffle cardiaque avaient fait porter le diagnostic de communication interventriculaire, qui fut confirmé à l'autopsie.

Point particulier : l'examen radioscopique montrait un cœur absolument normal dans sa forme et son volume.

9. **Rupture spontanée du cœur.** En coll. avec M. R. Piédelièvre. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1921, p. 1377.

Un homme de 52 ans présenta pour tout symptôme pendant cinq jours une douleur très modérée dans la région épigastrique, sans dyspnée ni angoisse, mais avec une température autour de 38° rapidement retombée à la normale. Aucun symptôme ne put être relevé; la tension artérielle était de 16-9 au Pachon.

Le cinquième jour, alors que la douleur épigastrique avait disparu et que le malade s'était levé et avait circulé sans aucune gêne, il succomba brusquement au milieu d'une crise convulsive.

A l'autopsie le péricarde fut trouvé distendu par un épanchement de sang coagulé atteignant 250 cc. Il existait à la face antérieure du ventricule gauche une déchirure verticale haute de 2 cm. et entourée d'une zone ecchymotique. Tous les autres organes, notamment les reins, furent trouvés sains. Il existait seulement quelques minimes placards athéromateux à l'origine de l'aorte.

Cette observation est remarquable par la bénignité des symptômes qui

ont traduit l'apparition de l'infarctus du myocarde et qui ont précédé la mort subite.

10. Grande asystolie chez une mitrale sans dilatation du ventricule droit. En coll. avec M. Étienne Bernard. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1924, p. 831.

MM. Laubry, Routier et Walser ont émis l'opinion qu'au cours des cardiopathies mitrales l'apparition des accidents périphériques, congestions viscérales, œdèmes que l'on attribue classiquement à l'insuffisance ventriculaire droite, appartiennent en réalité à l'insuffisance ventriculaire gauche. Cette insuffisance ventriculaire gauche associée à la gêne mécanique qu'apporte au fonctionnement du ventricule droit l'augmentation de volume de son congénère a pour conséquence un ralentissement circulatoire d'où résultent les accidents de stase périphérique. Nous avons, avec M. Étienne Bernard, rapporté un cas qui confirme cette façon de voir.

Chez une femme atteinte d'insuffisance mitrale et morte en état de grande asystolie au milieu d'une crise de suffocation nous avons trouvé à l'autopsie une forte augmentation de volume du cœur due uniquement à un énorme développement du ventricule gauche. Les cavités droites étaient remarquablement exiguës d'autant plus que la cloison interventriculaire bombait fortement dans la cavité ventriculaire droite. Au contraire les cavités gauches apparaissaient démesurément élargies.

Nous avons opposé l'aspect clinique et anatomo-pathologique de ce cas à celui d'un homme atteint d'anthracose pulmonaire avec énorme dilatation des cavités droites qui succomba lentement, sans dyspnée, sans œdèmes périphériques, mais avec seulement de la cyanose, de la tuméfaction des jugulaires et du foie, du subdélire et un état de torpeur progressive.

11. Un cas de rétrécissement sous-aortique. En coll. avec M. Étienne Bernard. — *Gazette des Hôpitaux*, 1925, n° 20, p. 325.

Au milieu des descriptions consacrées, dans les traités classiques, au rétrécissement aortique, une brève mention est généralement accordée au

rétrécissement sous-aortique décrit par Norman Chevers et Vulpian.

Le rétrécissement sous-aortique fait partie d'un ensemble de lésions cardiaques complexes, étant en réalité conditionné par l'existence de graves altérations concomitantes de la valvule mitrale. Aussi les signes stéthoscopiques constatés pendant la vie sont-ils assez confus et incertains, et la maladie passe-t-elle souvent inaperçue du vivant du malade et sans doute aussi à l'autopsie.

Dans une observation rapportée avec M. Étienne Bernard le diagnostic de l'existence simultanée d'un rétrécissement mitral et d'un rétrécissement aortique fut des plus faciles à poser. Il existait un frémissement cataire systolique intense à l'extrémité interne du troisième espace intercostal droit associé à une microsphygmie contrastant avec l'impulsion vigoureuse d'un ventricule gauche très hypertrophié. Il existait également à la pointe un frémissement cataire présystolique nettement distinct du premier. La simple palpation du cœur conduisait donc aisément au diagnostic que l'auscultation confirmait.

L'autopsie montra une angustie considérable de l'aorte et un rétrécissement mitral très accentué. La grande valve de la mitrale était très épaissie, rugueuse et contenait une sorte de masse cartilagineuse faisant une forte saillie sur les deux faces délimitant au-dessous de l'orifice aortique un canal étroit et rigide par où le sang devait passer pour traverser cet orifice. Les sigmoïdes aortiques elles-mêmes étaient saines. Il s'agissait donc bien d'un rétrécissement sous-aortique.

12. **Sur quelques cas de leucémie.** — *Annales médico-chirurgicales du Centre*, 6 mai 1906, n° 18, p. 205.

Rien n'est plus facile que de diagnostiquer une leucémie : l'examen microscopique d'une lame de sang permet d'être fixé immédiatement. Mais les aspects sous lesquels se présentent les leucémiques en clinique sont quelquefois assez inattendus. Nous avons rassemblé quelques cas dans lesquels les accidents accusés par les malades et qui ont conduit au diagnostic nous ont paru dignes d'être notés. Une observation concerne un homme chez lequel une hémorragie survenue au cours d'une opération de cataracte détermina à examiner le sang et fit découvrir une énorme splénomégalie; dans un autre cas ce furent des métrorragies attribuées à

une métrite. Chez une femme les dimensions de la rate étaient telles que cet organe descendant de l'hypocondre gauche se repliait sur lui-même au-dessus du pubis pour remonter dans l'hypocondre droit et se confondre avec la matité hépatique : le diagnostic porté avait été kyste de l'ovaire.

Un malade vint consulter pour la première fois pour une crise de colique néphrétique à la suite de laquelle il expulsa un calcul : l'origine de son uricémie n'était autre qu'une leucémie myéloïde en évolution. Un autre sujet enfin fut atteint d'un priapisme qui se prolongea pendant six semaines.

15. Vertige stomacal et extrasystoles. — *Gazette des Hôpitaux*, 1921, n° 98, p. 1565.

La croyance qu'il existe presque nécessairement une relation entre les vertiges et les troubles dyspeptiques est solidement ancrée dans l'esprit du public et aussi de beaucoup de médecins et la célèbre clinique de Trousseau fait beaucoup pour populariser cette idée.

Actuellement, en présence d'un grand vertige giratoire, les cliniciens ne se décident guère à incriminer l'estomac qu'aprés avoir avant tout interrogé avec soin l'oreille, la circulation et le systéme nerveux. Personnellement nous n'avons jamais constaté chez les dyspeptiques que des états vertigineux beaucoup moins intenses que ceux décrits par Trousseau. Par contre, nous avons eu l'occasion d'examiner un certain nombre de personnes atteintes de grands vertiges, soignées avec persévérance pour une dyspepsie inexistante et chez aucune desquelles le diagnostic de « vertigo a stomacho laeso » n'a résisté à un examen clinique attentif; tantôt il s'agissait d'un syndrome de Stokes-Adams, tantôt de troubles labyrinthiques, plus rarement d'artério-sclérose avec hypertension artérielle chez des sujets guettés par des accidents cérébraux plus graves, parfois de néoplasmes intracraniens.

Il est pourtant établi actuellement que certaines dyspepsies, particulièrement celles qui s'accompagnent d'aérophagie, peuvent à certains moments provoquer des extrasystoles; d'autre part, les extrasystoles peuvent avoir pour conséquence des sensations vertigineuses et des lipothymies dues elles-mêmes à l'ischémie bulbaire intermittente, suivant un mécanisme identique à celui qu'on observe dans le syndrome de Stokes-

Adams. Ordinairement ces phénomènes d'ischémie bulbaire d'origine extrasystolique sont peu accentués. Il est tout à fait rare que des troubles dyspeptiques arrivent à engendrer par l'intermédiaire d'une arythmie cardiaque extrasystolique de véritables syncopes ou de grands vertiges. Certains faits dus à Vaquez, à Leconte, à Ortner, à Lian et Joannon tendent à prouver pourtant qu'il peut en être ainsi.

Nous avons eu nous-même l'occasion d'observer un homme dyspeptique et aérophage qui, à plusieurs reprises dans sa vie, avait éprouvé une perte brusque de connaissance consécutive à une sensation particulièrement marquée de pesanteur gastrique provoquée elle-même par un repas trop copieux. On avait remarqué également que ces pertes de connaissance étaient précédées de crises d'arytbmie cardiaque, avec arrêts intermittents des pulsations radiales. Ayant assisté nous-même à une crise vertigineuse avec obnubilation intellectuelle survenue dans les circonstances énoncées plus haut, nous avons constaté chez cet homme l'existence d'extrasystoles avec pauses cardiaques assez prolongées.

En temps ordinaire le cœur était régulier et absolument normal. La tension artérielle était également normale. Le remplacement des repas trop abondants par des petits repas amena la disparition définitive de ces accidents.

Il peut donc exister chez certains dyspeptiques, le plus souvent aérophages et peut-être hypervagotoniques ou hyperneurotoniques, des phénomènes vertigineux et même syncopaux, provoqués par l'apparition d'extrasystoles réflexes à point de départ gastrique.

14. **Occlusion intestinale précoce dans deux cas de colite aiguë ulcéreuse.** En coll. avec le Prof. Lecène. — *Annales de Médecine*, 1922, t. XII, n° 5, p. 337.

Chez deux malades atteintes de colite aiguë ulcéreuse manifestement consécutive à l'ingestion de moules et de coquillages, nous avons eu l'occasion d'observer, un mois environ après le début des accidents, des symptômes d'occlusion intestinale qui ont nécessité une intervention chirurgicale. Les recherches bibliographiques que nous avons faites nous ont convaincus que nous nous sommes trouvés en face d'une complication tout à fait exceptionnelle d'une maladie elle-même peu fréquente. Il s'agit là de phénomènes morbides dont l'extrême gravité peut ne pas

se manifester immédiatement et qui par la singularité de leur évolution risquent de surprendre et de déconcerter le médecin le plus attentif. Ils comportent un pronostic redoutable ; mais nous estimons qu'ils ne sont pas au-dessus des ressources de la thérapeutique si l'on peut, en temps opportun, les reconnaître à leur physionomie un peu spéciale et intervenir d'une façon précoce.

Les particularités cliniques de la première observation peuvent se résumer ainsi : début brutal, en pleine santé, par une douleur aiguë dans la fosse iliaque gauche, presque immédiatement suivie d'une hémorragie intestinale abondante de sang rutilant; répétition de l'hémorragie intestinale le lendemain; atténuation rapide des douleurs, qui ne se sont plus montrées dans la suite que sous forme de rares et brèves coliques ; persistance d'une à trois selles très liquides chaque jour, sans nouvelle hémorragie ; phénomènes généraux peu accentués ; réapparition de l'appétit au bout de quelques jours. Comme signes physiques : la contracture musculaire du début une fois disparue, perception du côlon sigmoïdien et de la partie inférieure du côlon descendant, sous forme d'un cylindre volumineux et rigide, remarquablement indolore à la pression. Puis, au bout d'un peu moins d'un mois, reprise des coliques, vomissements, altération de l'état général, apparition de contractions péristaltiques énergiques et douloureuses dessinant tout le gros intestin. Devant ces symptômes d'occlusion menaçante, laparotomie permettant de constater un côlon sigmoïdien rigide, couvert de fausses membranes et friable ; mort rapide malgré l'établissement d'un anus cæcal.

Dans la deuxième observation, même début soudain, mais sans hémorragie intestinale ; diarrhée profuse ; température constamment élevée ; atteinte profonde de l'état général et cachexie rapidement progressive. Même sensation de cylindre sigmoïdien rigide. Au bout d'un mois, mêmes symptômes menaçants d'occlusion intestinale. L'établissement d'un anus cæcal amena immédiatement une amélioration considérable qui se maintint pendant dix jours, au bout desquels se déclara une pneumonie double qui entraîna rapidement la mort.

Il s'est agi dans les deux cas d'une colite aiguë ulcéreuse et segmentaire ayant atteint l'anse sigmoïde. Toutes deux ont été manifestement d'origine alimentaire et ont peut-être été provoquées par des bacilles du groupe colityphique, comme cela est commun dans les cas analogues. Les hémocultures et les séro-diagnostics n'ont d'ailleurs donné aucun résultat.

Le point nouveau, commun à ces deux cas, est leur évolution rapide vers l'occlusion intestinale. Il n'est guère probable, d'aprés les constatations faites au moment de l'intervention opératoire, que cette occlusion ait été provoquée par l'épaississement inflammatoire et particulièrement exubérant de la paroi intestinale. Il n'est pas impossible que la sténose ait été le résultat d'une compression par des exsudats inflammatoires concrets rapidement développés autour de l'intestin, exsudats d'ailleurs constatés pendant l'opération dans la première observation. La présence des ulcérations de la muqueuse et d'un élément spasmodique a peut-être aussi joué un rôle.

Cette évolution de la colite aiguë ulcéreuse sigmoïdienne vers l'occlusion, bien qu'exceptionnelle, doit être connue. Si après l'utilisation des procédés thérapeutiques médicaux habituels on voit se dessiner le moindre symptôme d'obstruction, la conduite la plus sage est d'établir un anus cæcal et de pratiquer des lavages intestinaux de haut en bas permettant d'agir sur les lésions ulcéreuses toujours profondes et graves en pareil cas.

15. **Absence congénitale du muscle petit pectoral et du chef sterno-costal du grand pectoral.** En coll. avec M. le Prof. Widal. — *Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. des Hôpitaux*, 1902, p. 880.

Observation d'un homme présentant les anomalies congénitales suivantes : absence du chef sterno-costal du grand pectoral du côté gauche à l'exception des faisceaux musculaires s'insérant sur le manubrium et sur la deuxième côte; absence totale du muscle petit pectoral; absence de tissu adipeux sous-cutané dans la région correspondante. Amincissement et état glabre de la peau dans la région sous-claviculaire et le creux de l'aisselle gauche ; atrésie du mamelon gauche. La motilité est néanmoins parfaite; il existe seulement un peu de diminution de la force dans les mouvements d'adduction du bras.

16. **Note sur un cas de mycosis fongoïde; poussée terminale en foyers multiples.** En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 29 avril 1900.

A propos d'un cas de mycocis fongoïde, nous avons formulé les conclusions suivantes:

1° Le mycosis fongoïde peut donner lieu à une perte complète de la vision en amenant l'occlusion des deux fentes palpébrales.

2° Le chlorate de potasse, pris à l'intérieur, paraît exercer passagèrement une action sur les manifestations de cette maladie; on peut voir, sous son influence, les ulcérations se cicatriser partiellement et les néoplasies diminuer de volume d'une façon temporaire.

3° Il peut se produire simultanément des poussées locales dans des parties de l'organisme fort éloignées les unes des autres.

4° Ces poussées d'éléments nouveaux coïncident avec une augmentation de volume des néoplasies déjà existantes.

5° Ces poussées peuvent s'accompagner de réactions fébriles intenses.

6° Les nodosités nouvelles peuvent offrir une distribution semblable à celle de la lymphangite gommeuse.

7° Malgré cette généralisation de la maladie les viscères et les muqueuses peuvent rester complètement indemnes. L'examen du sang de même que sa culture restent négatifs.

17. **Lèpre avec poussées aiguës et nodules suivant le trajet des lymphatiques.** En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 23 avril 1900.

Observation d'un cas de lèpre remarquable par la fréquence et l'intensité des poussées aiguës, par l'impuissance des traitements les plus divers à en empêcher et même à en éloigner le retour, enfin par la localisation des lépromes suivant le trajet des lymphatiques.

18. **Contribution à l'étude du chancre simple chez la femme.** En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 23 avril 1900.

Observations de deux femmes atteintes de chancres simples remarquables par leur multiplicité et leurs auto-inoculations à la partie supérieure de la face interne des cuisses, par les douleurs intolérables qu'ils ont causées au point de rendre la marche impossible et par l'aspect végétant de certaines ulcérations.

19. Sur un nouveau cas d'acné chlorique. En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 4 juin 1900.

Cette observation concerne un homme présentant l'affection décrite par Herxheimer, Thibierge et Renon sous le nom d'acné chlorique. Cette maladie se développe en effet chez des ouvriers en produits chimiques exposés aux vapeurs de chlore. Elle est caractérisée par le développement d'une éruption d'acné généralisée, mais surtour marquée au niveau du visage et du tronc. Les éléments d'acné présentent des comédons très volumineux, de coloration noire, si bien que le visage semble avoir été noirci par un coup de feu tiré à poudre à peu de distance. Beaucoup de boutons d'acné deviennent pustuleux.

L'acné chlorique frappe exclusivement les ouvriers qui travaillent à la fabrication du chlore par électrolyse du chlorure de sodium.

L'examen des comédons a permis d'y déceler en quantité innombrable le microbacille de Sabouraud-Unna.

20. Nouvelles études sur l'érythrodermie prémycosique. En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 7 juin 1900.

Observation d'un homme présentant les symptômes de l'érythrodermie prémycosique de Besnier et Hallopeau : érythème généralisé sans desquamation, prurit extrêmement violent, adénopathies multiples.

La biopsie démontra la structure d'un lymphome pur avec tissu réticulé typique.

21. Lichen plan développé exclusivement sur une cicatrice. En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 7 juin 1900.

Cette observation permet d'éliminer une des hypothèses qui ont été fomulées relativement à la formation du lichen plan : la possibilité de la pénétration d'agents infectieux par les orifices des glandes de la peau, oblitérés ici par la cicatrice.

22. Sur un nouveau cas d'érythrodermie prémycosique. En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 5 juillet 1900.

Observation typique présentant comme caractère particulier des

lésions de grattage intenses ayant déterminé la formation de croûtes épaisses.

23. **Cicatrisation en cercles concentriques d'ulcères de jambes syphilitiques.** En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 6 décembre 1900.

24. **Sur une forme d'apparence bulleuse et rupioïde du psoriasis.** En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 10 janvier 1901.

25. **Sur une folliculite gonococcique.** En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. Dermatologie et de Syphiligraphie*, 10 janvier 1901.

Apparition au niveau du prépuce, en dehors de toute blennorragie, d'une tumeur rouge et chaude, grosse comme une noisette. Dans le pus l'examen bactériologique permit de déceler le gonocoque à l'état de pureté.

26. **Sur un cas d'athropathies, blennorragiques ayant nécessité l'amputation des deux gros orteils.** En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 10 janvier 1901.

27. **Sur un lichen plan aigu avec production de bulles et desquamation furfuracée.** En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 7 février 1901.

28. **Sur un cas d'altérations profondes des cornées survenues secondairement sous l'influence de gommes palpébrales.** En coll. de M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 7 février 1901.

29. **Sur un cas de tabes dorsalis avec altérations dentaires provenant vraisemblablement d'une syphilis héréditaire.** En coll. avec M. Hallopeau. — *Soc. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 7 février 1901.

30. **Asthme et bronchite muco-membraneuse. A propos d'un cas d'asthme mortel avec autopsie.** En coll. avec MM. Léon Kindberg et Jean Lévesque. — *La Presse médicale*, 1923, n° 56, p. 613.

L'attaque d'asthme n'est pas mortelle : telle est l'affirmation classique qui n'a guère été démentie. Cette bénignité immédiate de crises dys-

pnéiques, souvent dramatiques et parfois graves dans leurs conséquences lointaines, explique la pauvreté de nos connaissances anatomo-pathologiques sur cette affection. Les cas exceptionnels d'asthme mortel que l'on a coutume de citer sont des plus discutables. Rejetant avec raison la plupart d'entre eux (cas de Leyden, de Berkart, de Schmidt), Bezançon et de Jong, dans leur *Traité de l'examen des crachats* (1912), ne retiennent que la seule observation n° 2 de Fränkel, sur laquelle nous aurons à revenir; or, dans ce document jusque-là unique, ils trouvent dans les détails anatomo-pathologiques l'exacte confirmation des constatations faites sur le vivant. Naturellement il ne persiste sur le cadavre aucune trace des phénomènes spasmodiques (contracture des muscles de Reissessen, du diaphragme, des inspirateurs accessoires), mais les lésions broncho-pulmonaires sont typiques : les bronches sont remplies de petites masses muqueuses, semées à leur périphérie de cellules éosinophiles ; il y a desquamation des cellules à cils vibratiles hypertrophiées ; il y a hyperémie des vaisseaux de la paroi et surtout *infiltration du tissu péribronchique par des leucocytes en majorité éosinophiles*. Ici, comme dans d'autres affections de l'arbre respiratoire, le crachat nous apparaît donc comme le véritable « décalque » des lésions bronchiques. N'attachant que peu d'importance aux autres éléments du crachat asthmatique, Bezançon et de Jong insistent avant tout sur l'éosinophilie : celle-ci serait constante et pathognomonique.

Avec MM. Léon Kindberg et Jean Lévesque, nous avons eu l'occasion de faire l'autopsie d'un homme ayant succombé au cours d'une crise de dyspnée paroxystique ayant les caractères de l'asthme. Nos constatations anatomo-pathologiques ont concordé avec celle de Fränkel. Mais d'autre part, certains points de l'histoire de notre malade ne sont pas sans analogie avec ce que l'on décrit en France sous le nom de bronchite pseudo-membraneuse ou muco-membraneuse. Il nous a paru qu'il existe entre certaines formes d'asthme et ces bronchites muco-membraneuses une parenté que nous nous sommes efforcé de mettre en lumière.

Notre malade était un homme de 58 ans, qui, en pleine santé, sans raison apparente, fut pris, d'une manière pour ainsi dire foudroyante, d'une dyspnée intense et angoissante. Pendant six semaines, il resta dyspnéique, expectorant de temps à autre, au milieu de quintes de toux pénibles, des crachats concrets, véritables petits moules bronchiques, ressemblant à du vermicelle cuit. Après une accalmie de près d'un mois,

la dyspnée reparut sous forme d'accès paroxystiques, aboutissant au rejet des mêmes crachats. Puis, peu à peu, la dyspnée redevint permanente, entrecoupée de paroxysmes et s'accompagnant parfois d'une sensation de



Fig. 10. — Coupe de bronche oblitérée par un bouchon muqueux. Disposition du mucus en strates concentriques.

corps étranger intralaryngé, ainsi que d'un assourdissement de la voix. La mort survint par suffocation au bout de trois semaines, après une crise particulièrement violente..

A l'autopsie, on trouva toutes les ramifications bronchiques obstruées par des moules de mucus concret, gluant, les plus fins absolument fili-

formes, le plus gros ayant presque le diamétre d'un macaroni. L'examen immédiat montra *les moules muqueux littéralement bourrés de cellules à granulations éosinophiles et de cristaux de Charcot-Leyden.*

L'examen histologique du poumon montra les grosses bronches cartilagineuses et musculeuses obstruées par un bouchon de mucus à l'intérieur duquel on voyait des éosinophiles, nombreux également au milieu de cellules épithéliales desquamées, éosinophiles poly- et mononucléaires. Même infiltration par des éosinophiles du chorion muqueux, de la musculeuse, mais surtout de la couche périphérique des bronches où les éosinophiles mono- et poly-nucléaires se montraient extrêmement nombreux.

L'histoire clinique de notre malade, comme les constatations anatomopathologiques et macroscopiques, rappelle à la fois l'asthme et certaines bronchites muco-membraneuses, caractérisées par de véritables crises de coliques bronchiques avec expulsion de moules muqueux semblables à ceux qu'expectorait notre malade.

Habituellement, ces bronchites muco-membraneuses ont une évolution extrêmement prolongée et n'aboutissent pas à la mort. Certaines observations, pourtant, dues à Jezierski, à Ellis, à Mönkeberg, à Marchand, publiées sous le nom d'asthme bronchique et rappelant singulièrement par leur évolution la bronchite muco-membraneuse, ont abouti à la terminaison fatale au milieu d'une crise de dyspnée paroxystique. Or, à l'autopsie de ces sujets, on a constaté dans les bronches la présence de moules de mucus avec éosinophiles et cristaux de Charcot-Leyden. Rappelons que pareille constatation a été faite par Fränkel dans un cas d'asthme vrai mortel.

Aprés avoir été tenté de ranger notre observation parmi les bronchites muco-membraneuses, d'ailleurs assez mal connues, il nous paraît qu'il faut, au nom des résultats fournis par l'examen histologique, la considérer comme un cas d'asthme, au même titre que les observations étrangères que nous avons signalées. Peut-être y a-t-il parenté étroite, sinon identité absolue, entre l'asthme et la bronchite muco-membraneuse.

Mais il faut bien reconnaître que l'asthme est une maladie d'une extrême complexité. Déjà, tout est complexe dans les causes qui président à son apparition : terrain spécial, existence fréquente d'une épine irritative locale, sensibilisation possible de l'organisme, intervention d'un facteur provoquant le choc ; celui-ci, à son tour, engendre chez le prédisposé

l'ensemble des troubles fonctionnels intéressant l'appareil respiratoire qui vont constituer l'attaque d'asthme.

Tout d'abord, premier stade de l'attaque, les spasmes musculaires, spasme des muscles inspirateurs, du diaphragme surtout et certainement aussi spasme des muscles de Reissessen. A ce premier stade, fait suite la période dite catarrbale, marquée par l'hypersécrétion bronchique, et le rejet des crachats caractéristiques. Il est facile de concevoir que, chez certains individus, cette hypersécrétion bronchique, excessive et particulièrement riche en mucus, aboutisse à l'obstruction bronchique.

Chez de tels sujets, l'hypersécrétion bronchique n'est pas la cause initiale de la dyspnée. Celle-ci, comme dans l'asthme de type habituel, est au début la conséquence des phénomènes spasmodiques ; mais, à la deuxième période de l'accès, à la période catarrhale, la dyspnée, au lieu de s'atténuer comme il est de règle, s'accentue ; la sécrétion muqueuse, trop abondante et d'un caractère un peu spécial, aboutit à l'obstruction des voies respiratoires : c'est l'asphyxie et la mort.

Il n'est donc pas besoin d'invoquer un asthme où, l'élément spasmodique étant absent, l'élément sécrétoire serait tout. Les deux éléments coexistent, mais le deuxième prend une importance exagérée. Cette forme d'asthme — asthme bronchique, bronchite spasmodique muco-membraneuse, comme on voudra l'appeler — est, pour ainsi dire, la contre-partie de l'asthme sec, dans lequel la sécrétion bronchique fait plus ou moins complètement défaut. Mais il s'agit d'asthme, et la connaissance de ces faits permet même, par les documents anatomo-pathologiques versés au débat, de mettre en relief certains des caractères qui font l'individualité de cette affection.

ARTICLES DIDACTIQUES

1. **Médication des œdèmes.** En coll. avec le Prof. Widal. — *Bibliothèque de Thérapeutique Gilbert et Carnot. Médications générales*, p. 627.

2. **Traitement de la lithiase rénale.** En coll. avec le Prof. Widal — *Traité de Thérapeutique pratique*, t. II, p. 841.

3. **Traitement de la goutte.** En coll. avec le Prof. Widal. — *Traité de Thérapeutique pratique*, t. III, p. 17.

4. **Die diätetische Behandlung der Nierenentzündungen.** En coll. avec le Prof. Widal. — *Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde*, 1919, t. IV, p. 523.

5. **Tétanos.** — *Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée*, t. XV, p. 293.

6. **Fièvres typhoïde et paratyphoïdes.** En coll. avec le Prof. Widal et M. Abrami. *Nouveau Traité de Médecine*, fascicule III, t. I.

7. **Colibacillose.** En coll. avec le Prof. Widal. — *Nouveau Traité de Médecine*, fascicule III, p. 233.

8. **L'azote dans les régimes. Les régimes hypo- et hyperazotés.** *Les régimes fondamentaux*, Paris, 1924.

TABLE DES MATIERES

I. — L'ensemencement du sang pendent le vie, procédé d'investigation clinique.

II. — L'infection descendente des voies urinaires.

III. — L'infection descendante des voies bilieires.
La pathogénie des ictères infectieux.

IV. — Fièvre typhoïde et fièvres paratyphoïdes.

X — Infections gonococciques

XI — Infections à microbes anaérobies

XII — Tuberculose.

XIII. — Syphilis.

XIV — Infections parasitaires.

XV. — Pathogénie des œdèmes brightiques. Œdèmes par le bicarbonate de soude. Échanges chlorurés.

XVI — Ascites. Déplacements des hydropisies

XVII. — Azotémie.

XVIII. — Urémie cérébrale.

XIX. — Épreuves des hémoconies. Dissociation de la sécrétion biliaire. Rôle de la sécrétion biliaire et de la sécrétion pancréatique dans l'absorption intestinale des graisses.

XX. — Hémorragies méningées. Etats méningés

XXI. — Travaux divers

Pages.

